

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 1 月 17 日 (17.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/04427 A1

(51) 国際特許分類: C07D 237/08, 237/10,  
A61K 31/50, A61P 29/00, 19/10, 9/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/05904

(22) 国際出願日: 2001 年 7 月 6 日 (06.07.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
09/612,953 2000 年 7 月 10 日 (10.07.2000) US

(71) 出願人: 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒460-0003 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi (JP).

(72) 発明者: 大口正夫 (OHKUCHI, Masao); 〒359-0041 埼玉県所沢市中新井3丁目9番5 Saitama (JP). 京谷善徳 (KYOTANI, Yoshinori); 〒207-0021 東京都東大和市立野3丁目1293番地10号、2-112 Tokyo (JP). 執行洋睦 (SHIGYO, Hiromichi); 〒183-0035 東京都府中市四谷6丁目18番地18号 Tokyo (JP). 古志朋之 (KOSHI, Tomoyuki); 〒353-0006 埼玉県志木市館2丁目4番4-206号 Saitama (JP). 扇谷忠明 (OHGIYA, Tadaaki); 〒359-0038 埼玉県所沢市北秋津96番地1号-106 Saitama (JP). 松田隆行 (MATSUDA, Takayuki); 〒189-0022 東京都東村山市野口町2丁目17番43 Tokyo (JP). 熊井奈都

代 (KUMAI, Natsuyo); 〒354-0017 埼玉県富士見市針ヶ谷1丁目16番地13号-501 Saitama (JP). 安岡京子 (YASUOKA, Kyoko); 〒207-0012 東京都東大和市新堀3-19-3-305 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

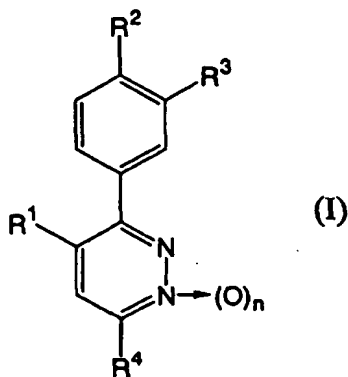
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHENYLPYRIDAZINE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: フェニルピリダジン誘導体及びこれを含む医薬



(57) Abstract: Compounds of the general formula (I) or salts thereof; and drugs containing the compounds or the salts: (I) [wherein R<sup>1</sup> is optionally substituted phenyl, pyridyl, or the like; R<sup>2</sup> is lower alkoxy, lower alkylthio, lower alkylsulfinyl, lower alkylsulfonyl, or the like; R<sup>3</sup> is hydrogen, lower alkoxy, or the like; and R<sup>4</sup> is hydrogen, substituted alkyl, or the like]. The compounds exhibit an excellent interleukin 1β production inhibiting activity and are useful as preventive and therapeutic drugs for immunologic diseases, inflammatory diseases, ischemic disease, and so on.

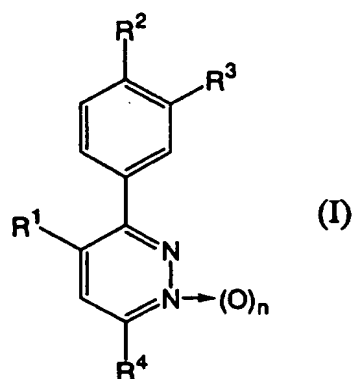
WO 02/04427 A1

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、一般式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有しても良いフェニル基、ピリジル基等を示し、R<sup>2</sup>は低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基等を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルコキシ基等を示し、R<sup>4</sup>は水素原子、置換アルキル基等を示す)

で表される化合物又はその塩及びこれを含む医薬に関する。

この化合物は、優れたインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用を有し、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防・治療剤などの医薬として有用である。

## 明細書

### フェニルピリダジン誘導体及びこれを含有する医薬

#### 技術分野

本発明は、優れたインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用を有し、免疫疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防及び治療に有用な新規フェニルピリダジン誘導体、並びにこれを有効成分とする医薬に関する。

#### 背景技術

多くの疾患、例えばリウマチ、関節炎、骨粗鬆症、炎症性大腸炎、免疫不全症候群、敗血症、肝炎、腎炎、虚血性疾患、インスリン依存性糖尿病、動脈硬化、パーキンソン病、アルツハイマー病、白血病などにおいて、炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 $\beta$ の産生亢進が認められる。このインターロイキン-1 $\beta$ は、コラーゲナーゼやPLA2のような炎症に関与すると考えられている酵素の合成を誘導し、また動物において関節内注射をするとリウマチ様関節炎に非常に似た関節破壊をもたらす。一方、正常な生体においてインターロイキン-1 $\beta$ は、インターロイキン-1レセプター、可溶性インターロイキン-1レセプター、インターロイキン-1レセプターアンタゴニストによりその活性が制御されている。

各種疾患モデルに対し、それら生体活性抑制物質の遺伝子組換え体、抗インターロイキン-1 $\beta$ 抗体及び抗レセプター抗体を用いた研究ならびにノックアウトマウスを用いた研究からインターロイキン-1 $\beta$ が生体内で重要な役割を演じていることが明らかにされ、インターロイキン-1 $\beta$ の抑制作用を有する物質はそれら疾患の治療薬として期待されるようになった。

例えば、それら多くの疾患のうち、リウマチの治療に使用されている免疫抑制

剤やステロイドがインターロイキン-1 $\beta$ の産生を抑制することが報告されている。現在開発中の薬物においても、例えばベンゾイルプロピオン酸誘導体であるKE298（日本炎症学会(11回)、1990年）は免疫調整剤であるが、インターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用も有することが報告されている。また、COX-2選択的阻害剤と言われる一群の化合物においても、例えば、フェノキシスルホンアニリド誘導体であるニメスリド（DE 2333643）や、フェノキシベンゾピラン誘導体であるT-614（US 4954518）、また、デュアルインヒビター（COX-1/5-LO）であるテニダップ（オキシインドール誘導体）においてもインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用が認められる。

しかしながら、これらの化合物はいずれも、インターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用が主作用ではなく、本来の作用に比べ低い活性しか有していない。

近年、インターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用を目的にした合成研究が増大している。産生抑制剤としては、炎症シグナルの細胞核への伝達過程および転写翻訳段階を抑制する化合物群と、インターロイキン-1 $\beta$ の前駆体をプロセッシングする酵素ICEを阻害する化合物群に分類される。前者の作用を有すると推定される化合物としては、SB203580（特表平7-503017号）、FR167653（Eur. J. Pharm., 327, 1997, 169-175）、E-5090（EP 376288）、CGP47969A（Gastroenterology, 1995, 109, 812-818）、ヒドロキシインドール誘導体（Eur. J. Med. Chem. 1996, 31, 187-198）、トリアリルピロール誘導体（WO 9705878）などが；後者の作用を有すると推定される化合物としては、ペプチド化合物であるVE-13,045（Cytokine, 8(5), 1996, 377-386）などが知られている。

しかしながら、これらの化合物はいずれも、十分なインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制効果が得られるものではなかった。

一方、種々の5, 6-ジフェニルピリダジン誘導体が、鎮痛・消炎作用を有することが知られている（EUR.J.MED.CHEM., 1979, 14, 53-60）。しかしながら、これらの5, 6-ジフェニルピリダジン誘導体は、インターロイキン-1 $\beta$ 産生

抑制作用については、まったく知られていなかった。

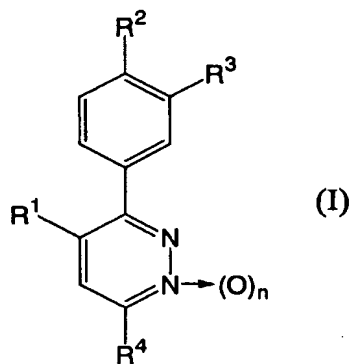
また、最近、インターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用を有するピリダジン誘導体（特開平7-69894、WO9841511、WO9910331、WO9910332、WO9925697、WO9944995）としていくつか公開となっているが、本発明化合物とは化学構造が異なるものである。

従って、本発明の目的は、優れたインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用を有する化合物及びこれを有効成分とする医薬を提供することにある。

#### 発明の開示

かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、後記一般式（I）で表わされるピリダジン誘導体が、優れたインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用を有し、免疫疾患、炎症性疾患、虚血性疾患の予防及び治療用の医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式（I）



（式中、R<sup>1</sup>は置換基を有しても良いフェニル基又は置換基を有しても良いピリジル基を示し、R<sup>2</sup>は低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子又は低級アルコキ

シ基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ は一緒になってアルキレンジオキシ基を構成しても良い。 $R^4$ は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、置換基を有しても良い低級アルキルチオ基、置換基を有しても良い低級アルキルスルフィニル基、置換基を有しても良い低級アルキルスルホニル基、置換基を有しても良い低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有しても良い芳香族炭化水素基、置換基を有していても良い芳香族複素環式基、置換基を有しても良いフェノキシ基、置換基を有しても良いフェニルチオ基、置換基を有しても良いフェニルスルフィニル基、置換基を有しても良いフェニルスルホニル基、置換基を有しても良いピリジルオキシ基、置換基を有しても良いモルホリノ基、置換基を有しても良いモルホリノカルボニル基、置換基を有しても良いピペリジノカルボニル基、置換基を有しても良い1-ピペラジニルカルボニル基又は置換基を有しても良いアミノ基を示し、 $n$ は0又は1を示す。

但し、 $R^4$ が水素原子又はハロゲン原子の場合、 $R^1$ が4-メトキシフェニル基であり $R^2$ がメトキシ基であり、 $R^3$ が水素原子であるものを除く。又 $R^1$ が4-(メチルスルホニル)フェニル基及び4-(アミノスルホニル)フェニル基であるものを除く)

で表わされるフェニルピリダジン誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は、当該フェニルピリダジン誘導体 (I) 又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は、当該フェニルピリダジン誘導体 (I) 又はその塩を有効成分とするインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制剤を提供するものである。

また、本発明は、当該フェニルピリダジン誘導体 (I) 又はその塩を及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供するものである。

更に、本発明は、当該フェニルピリダジン誘導体 (I) 又はその塩を投与することを特徴とするインターロイキン-1 $\beta$ 産生亢進に起因する疾患の処置方法を

提供するものである。

更に、本発明は、当該フェニルピリダジン誘導体（I）又はその塩の、医薬製造のための使用を提供するものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

明細書中に示される低級アルキル基及び低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基の低級アルキル基部分としては、直鎖、分岐又は環状の炭素数1～6のもの、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、*n*-ヘキシル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基等が挙げられる。また、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

一般式（I）中、 $R^1$ で示される置換基を有しても良いフェニル基及びピリジル基の置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基等が挙げられ、特にハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェニルチオ基が好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましく、低級アルコキシ基としてはメトキシ基が好ましい。また、これら置換基はフェニル基の4位に置換するのが好ましい。 $R^1$ としては、ハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはフェニルチオ基が置換しても良いフェニル基又はピリジル基が好ましく、特に4-メトキシフェニル基、4-ピリジル基、フェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-（フェニルチオ）フェニル基が好ましい。

$R^2$ で示される低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基の低級アルキル基部分としては、特にメチ

ル基が好ましい。R<sup>2</sup>としては、特にメトキシ基、メチルチオ基、メチルスルホニル基が好ましい。

R<sup>3</sup>で示される低級アルコキシ基としては、特にメトキシ基が好ましい。

また、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一緒になって構成するアルキレンジオキシ基としては、エチレンジオキシ基が好ましい。

R<sup>4</sup>で示される置換基を有しても良い低級アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、置換基を有しても良いアミノカルボニル基等が挙げられ、特にヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有しても良いアミノカルボニル基が好ましい。当該アミノカルボニル基の置換基としては、ヒドロキシ基、低級アルキル基等が挙げられる。R<sup>4</sup>で示される置換基を有しても良い低級アルケニル基の置換基としては、ハロゲン原子、アリール基等が挙げられる。低級アルケニル基としては直鎖、分岐又は環状の炭素数1～6のものが挙げられ、特にアリル基が好ましい。R<sup>4</sup>で示される置換基を有しても良い低級アルキルチオ基、置換基を有しても良い低級アルキルスルフィニル基、置換基を有しても良い低級アルキルスルホニル基及び置換基を有しても良い低級アルキルスルホニルオキシ基の置換基としては、芳香族炭化水素基、例えばフェニル基等が挙げられる。R<sup>4</sup>で示される置換基を有しても良い芳香族炭化水素基又は芳香族複素環式基の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基等が挙げられ、特にハロゲン原子、低級アルキル基が好ましい。芳香族炭化水素基としてはフェニル基、ナフチル基等の炭素数6～10のものが挙げられ、特にフェニル基が好ましい。芳香族複素環式基としては、窒素含有の5又は6員環のものが挙げられ、特にピリジル基が好ましい。R<sup>4</sup>で示される置換基を有しても良いフェノキシ基の置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基等が挙げられ、特にハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキシ基が好ましい。R<sup>4</sup>で示される置換基を有しても良いフェニルチオ基、置



換基を有しても良いフェニルスルフィニル基及び置換基を有しても良いフェニルスルホニル基の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基等が挙げられ、特にハロゲン原子が好ましい。R<sup>4</sup>で示される置換基を有しても良いピリジルオキシ基の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基等が挙げられる。R<sup>4</sup>で示される置換基を有しても良いモルホリノ基、置換基を有しても良いモルホリノカルボニル基及び置換基を有しても良いピペリジノカルボニル基の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基等が挙げられる。R<sup>4</sup>で示される置換基を有しても良いピペラジノカルボニル基の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基等が挙げられ、特に低級アルキル基が好ましい。R<sup>4</sup>で示される置換基を有しても良いアミノ基の置換基としては、低級アルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、ベンジル基、アシル基等が挙げられ、特に低級アルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、ベンジル基が好ましい。当該フェニル基の置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルコキシ基等が挙げられ、特にハロゲン原子、アルコキシ基が好ましい。

R<sup>4</sup>としては、水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；カルボキシ基；ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有しても良いアミノカルボニル基を置換基として有しても良い低級アルキル基；低級アルケニル基；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルホニル基；低級アルキルスルホニルオキシ基；フェニル基；ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキシ基を置換基として有しても良いフェノキシ基；ハロゲン原子を置換基として有しても良いフェニルチオ基；ピリジルオキシ基；モルホリノ基；モルホリノカルボニル基；低級アルキル基を置換基として有しても良いピペラジノカルボニル基；低級アルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、ベンジル基を置換基として有しても良いアミノ基が好ましい。

本発明のフェニルピリダジン誘導体 (I) としては、一般式 (I) 中、R<sup>1</sup>が置換基を有しても良いフェニル基又はピリジル基を示し、R<sup>2</sup>が低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又は低級アルキルスルホニル基を示し、R<sup>3</sup>が水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が一緒になってアルキレンジオキシ基を構成しても良く、R<sup>4</sup>が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有しても良い低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有しても良いアリール基、置換基を有しても良いフェノキシ基、置換基を有しても良いフェニルチオ基、ピリジルオキシ基、モルホリノ基、モルホリノカルボニル基、置換基を有しても良いピペラジノカルボニル基又は置換基を有しても良いアミノ基を示し、nが0又は1を示す（但し、R<sup>4</sup>が水素原子又はハロゲン原子であって、R<sup>1</sup>が4-メトキシフェニル基でありR<sup>2</sup>がメトキシ基であり、R<sup>3</sup>が水素原子であるものを除く。又R<sup>1</sup>が4-(メチルスルホニル)フェニル基及び4-(アミノスルホニル)フェニル基であるものを除く)ものが好ましい。

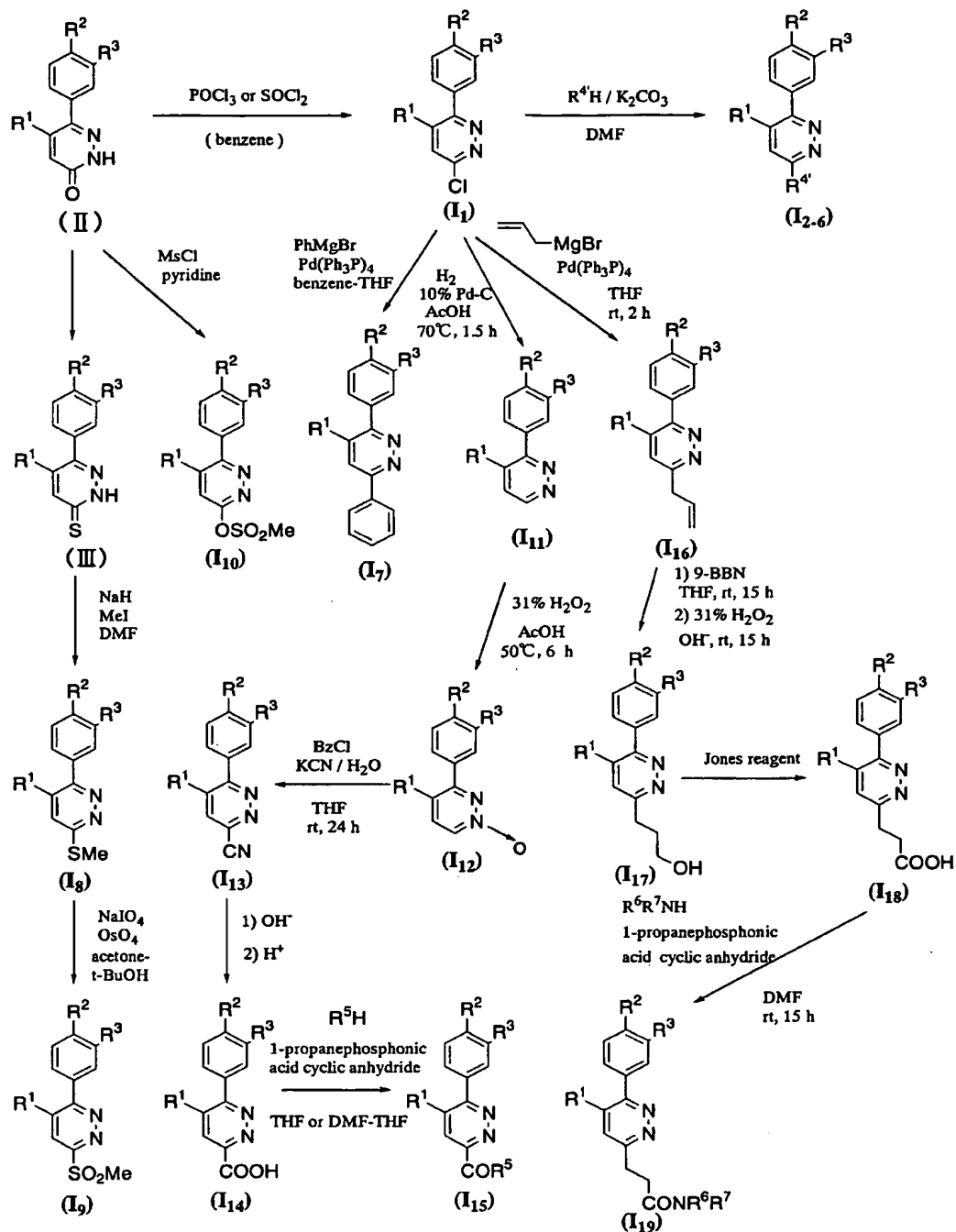
本発明のフェニルピリダジン誘導体 (I) の好ましい具体例としては、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(フェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(3, 4, 5-トリクロロフェニルチオ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(4-メトキシフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシ

シフェニル) - 6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリダジン、3, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - シアノフェノキシ) ピリダジン、3, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 6 - (3 - シアノフェノキシ) ピリダジン、6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - ピリジル) ピリダジン、6 - (2, 3 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニルピリダジン、6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニルピリダジン、3 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノキシ) - 4 - フェニルピリダジン、3 - (4 - メチルチオフェニル) - 6 - フェニルチオ - 4 - (4 - フェニルチオフェニル) ピリダジン、4 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピリダジン、3, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 6 - シアノピリダジン、6 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニルピリダジンが挙げられる。

#### 〔製造法〕

本発明のフェニルピリダジン誘導体又はその塩 (I) の製造法は特に限定されず、ピリダジン誘導体の合成に従来用いられている種々の方法又はその変法を用いることができる。例えば、次の製造法 1 ~ 5 の反応工程に従って製造することができる。

## (製造法1)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記と同じ意味を示し、 $R^5$ は置換基を有しても良いモルホリノ基、置換基を有しても良いピペリジノ基又は置換基を有しても良いピペラジノ基等を示す。 $R^6$ 及び $R^7$ はそれぞれ独立に水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基等を示す)

製造法1中、原料である化合物(II)及び(III)は、それぞれ公知の方法(WO 9925697)により製造することができる。

(1) $R^4$ がハロゲン原子である化合物(I<sub>1</sub>)の製造:

化合物(II)に、溶媒中ハロゲン化剤を反応させることにより、化合物(I<sub>1</sub>)を製造することができる。

本反応で使用できる溶媒としては、ベンゼン、トルエン、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)等が挙げられる。ハロゲン化剤としてはオキシ塩化リン、チオニルクロリドなどが挙げられる。反応は、20~150℃で0.5~10時間、特に50~130℃で1~5時間行うのが好ましい。

(2) $R^4$ が置換基を有しても良いフェノキシ基である化合物(I<sub>2</sub>)、置換基を有しても良いフェニルチオ基である化合物(I<sub>3</sub>)、置換基を有しても良いピリジルオキシ基である化合物(I<sub>4</sub>)、置換基を有しても良いモルホリノ基である化合物(I<sub>5</sub>)又は置換基を有しても良いアミノ基である化合物(I<sub>6</sub>)の製造:

化合物(I<sub>1</sub>)を溶媒中塩基の存在下、 $R^4H$ ( $R^4$ は置換基を有しても良いフェノキシ基、置換基を有しても良いフェニルチオ基、置換基を有しても良いピリジルオキシ基、置換基を有しても良いモルホリノ基又は置換基を有しても良いアミノ基を示す)で表わされる化合物と反応させることにより、化合物(I<sub>2</sub>~I<sub>6</sub>)を製造することができる。

本反応で使用できる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基; 金属アルコキシド等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、DMF、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン等を使用することができる。反応は、20~150℃で1~20時間、特に50~130℃で2~10時

間行うのが好ましい。

(3)  $R^4$ が置換基を有しても良いアリール基である化合物 ( $I_7$ ) の製造：

化合物 ( $I_1$ ) を溶媒に溶解し、パラジウム系触媒及びアリールマグネシウムブロミドを順に加え、反応させることにより、化合物 ( $I_7$ ) を製造することができる。

本反応で使用する溶媒としては、エーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等が挙げられる。パラジウム系触媒としては、塩化パラジウム及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等が使用できる。反応は、20～100℃で0.5～2時間、特に40～80℃で1～1.5時間攪拌して行うのが好ましい。

(4)  $R^4$ がアルキルチオ基である化合物 ( $I_8$ ) の製造：

化合物 (III) に溶媒中、水素化ナトリウムの存在下ハロゲン化アルキルを反応させることにより、化合物 ( $I_8$ ) を製造することができる。

本反応で使用する溶媒としては、DMF、ジメチルスルホキシド、アセトン、THF、ジオキサン、メチルエチルケトン等が挙げられる。反応は0～50℃で0.5～2時間、特に5～20℃で1時間攪拌して行うのが好ましい。

(5)  $R^4$ がアルキルスルホニル基である化合物 ( $I_9$ ) の製造：

化合物 ( $I_8$ ) を溶媒中酸化することにより、化合物 ( $I_9$ ) を製造することができる。

本反応で使用する酸化剤としては、四酸化オスミウム-過ヨウ素酸ナトリウム、メタクロル過安息香酸等が挙げられる。溶媒としては、クロロホルム、アセトン、ブタノール等の他、これらの溶媒の混合溶媒等を使用することができる。反応は、-40～50℃で1～40時間、特に-10～20℃で10～30時間攪拌して行うのが好ましい。

(6)  $R^4$ がアルキルスルホニルオキシ基である化合物 ( $I_{10}$ ) の製造：

化合物 (II) を溶媒中、アルキルスルホニルハライドと反応させることにより、

化合物 (I<sub>10</sub>) を製造することができる。

本反応で使用できる溶媒としては、ピリジン、ピコリン、ルチジン等が挙げられる。反応は、10～40℃で1～10日間、特に20～30℃で3～5日間行うのが好ましい。

(7) R<sup>4</sup>が水素原子である化合物 (I<sub>11</sub>) の製造：

化合物 (I<sub>1</sub>) を溶媒中触媒の存在下、接触還元することにより化合物 (I<sub>11</sub>) を製造することができる。

本反応で使用できる溶媒としては、メタノール、エタノール、THF、酢酸エチル、酢酸等が挙げられる。触媒としては、10%パラジウム-炭素等を使用することができる。反応は水素気流下、常温常圧で1～10時間、特に4～5時間行うのが好ましい。

(8) R<sup>4</sup>が水素原子でありピリダジン-1-オキシドである化合物 (I<sub>12</sub>) の製造：

化合物 (I<sub>11</sub>) を溶媒中過酸化水素水と反応させることにより、化合物 (I<sub>12</sub>) を製造することができる。

本反応で使用できる溶媒としては、酢酸等が挙げられる。反応は20～80℃で2～10時間、特に40～60℃で4～6時間行うのが好ましい。

(9) R<sup>4</sup>がシアノ基である化合物 (I<sub>13</sub>) の製造：

化合物 (I<sub>12</sub>) に溶媒中、アシル化剤及びシアン化アルカリを反応させることにより、化合物 (I<sub>13</sub>) を製造することができる。

本反応で使用できるシアン化アルカリとしては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等が挙げられる。アシル化剤としては、無水酢酸、アセチルクロリド、塩化ベンゾイル等を使用することができる。反応は10～40℃で10～40時間、特に20～30℃で20～30時間行うのが好ましい。

(10) R<sup>4</sup>がカルボキシ基である化合物 (I<sub>14</sub>) の製造：

化合物 (I<sub>13</sub>) を溶媒中、無機酸又はアルカリの存在下加水分解することにより、化合物 (I<sub>14</sub>) を製造することができる。

本反応で使用する溶媒としては、水、エタノール、メタノール及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。無機酸としては、塩酸、硫酸、硝酸等が使用できる。アルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が使用できる。反応は、60～140℃で0.5～2時間、特に80～120℃で攪拌して行うのが好ましい。

(11)  $R^4$ が $\text{-COR}^5$ である化合物 ( $I_{15}$ ) の製造：

化合物 ( $I_{14}$ ) に縮合剤の存在下、式 $R^5H$  ( $R^5$ は前記と同じ意味を示す) で表される化合物を反応させることにより、化合物 ( $I_{15}$ ) を製造することができる。

本反応で使用する縮合剤としては、1-プロパン燐酸環状無水物( $n=3$ )の50%酢酸エチル溶液等が挙げられる。溶媒としては、THF、DMF及びこれらの混合溶媒等が使用できる。反応は10～40℃で1～7時間、特に20～30℃で3～5時間攪拌して行うのが好ましい。

(12)  $R^4$ がアルケニル基である化合物 ( $I_{16}$ ) の製造：

化合物 ( $I_1$ ) を溶媒中、不活性ガス雰囲気中パラジウム系触媒の存在下アルケニルマグネシウムブロミドを反応させることにより、化合物 ( $I_{16}$ ) を製造することができる。

本反応で使用する溶媒としては、THF、ベンゼン、トルエン等が挙げられる。パラジウム系触媒としては、塩化パラジウム及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が使用できる。反応は、-20～40℃で0.5～4時間、特に-10～10℃で0.5～1.5時間、更に20～30℃で1～3時間攪拌して行うのが好ましい。

(13)  $R^4$ がヒドロキシアルキル基である化合物 ( $I_{17}$ ) の製造：

化合物 ( $I_{16}$ ) のアルケニル基にヒドロボレーション反応を行うことにより、化合物 ( $I_{17}$ ) を製造することができる。

ヒドロボレーション反応としては、化合物 ( $I_{16}$ ) を溶媒中、不活性ガス、例えばアルゴンや窒素の雰囲気下、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン (9-BBN) 又はその塩の溶液を加え、10～40℃で5～30時間、好ましくは20～30℃で10～20



時間攪拌した後、反応液を氷水冷却しながら水、アルカリ水溶液、過酸化水素水を順次加え、10～40℃で1～4時間、好ましくは20～30℃で1.5～3時間攪拌する方法等が挙げられる。

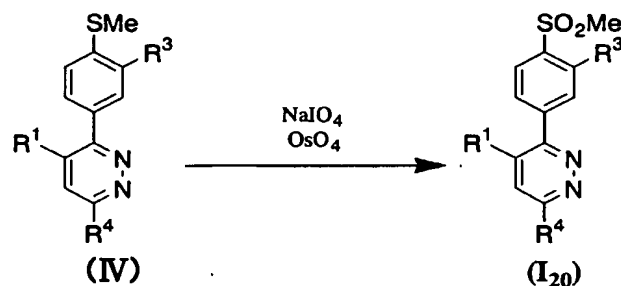
(14)R<sup>4</sup>がカルボキシアルキル基である化合物 (I<sub>18</sub>) の製造：

化合物 (I<sub>17</sub>) を溶媒中、酸化剤により酸化反応することにより、化合物 (I<sub>18</sub>) を製造することができる。

本発明で使用できる溶媒としては、アセトン、酢酸等が挙げられる。酸化剤としてはジョーンズ試薬等が使用できる。反応は10～40℃で4～12時間、特に20～30℃で6～10時間攪拌して行うのが好ましい。

(15)R<sup>4</sup>が置換基を有しても良いアミノカルボニル基が置換しているアルキル基である化合物 (I<sub>19</sub>) の製造：

化合物 (I<sub>18</sub>) と式R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>NH (R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は前記と同じ意味を示す) で表される化合物を、化合物 (I<sub>15</sub>) の製造と同様に反応させることにより、化合物 (I<sub>19</sub>) を製造することができる。



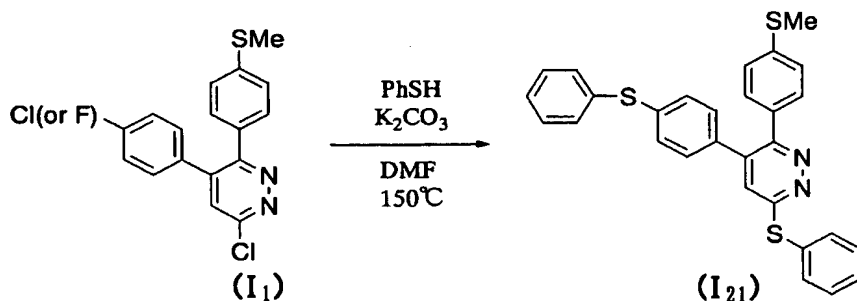
(製造法 2)

R<sup>2</sup>が低級アルキルスルホニル基である化合物 (I<sub>20</sub>) の製造：

化合物 (IV) を溶媒中、酸化することにより、化合物 (I<sub>20</sub>) を製造することができる。

本反応は、化合物 (I<sub>9</sub>) の製造と同様の反応を使用することができる。その他に、酸化剤として過酸化水素等、溶媒として、酢酸等を使用することもできる。

この場合、反応は40～100℃で0.5～6時間、特に60～80℃で2～4時間攪拌して行うのが好ましい。



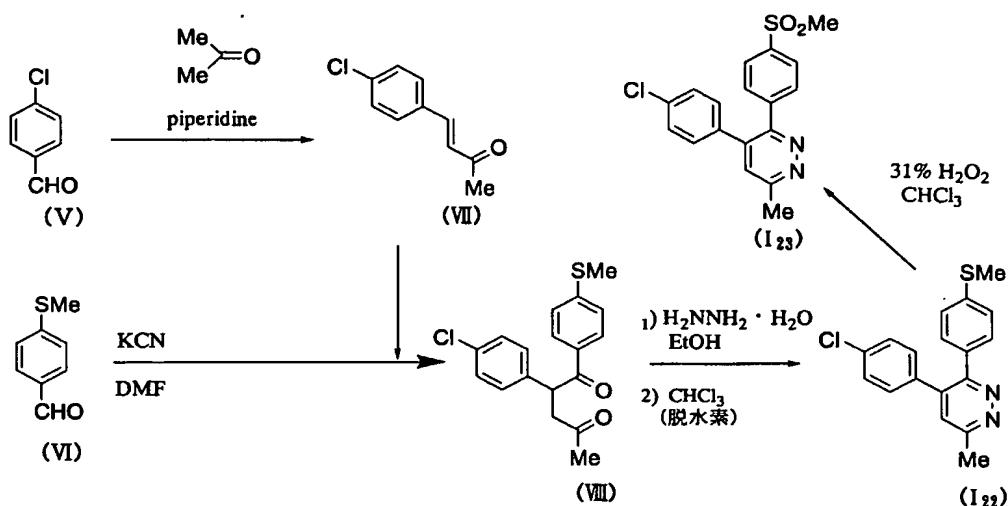
(製造法3)

R<sup>1</sup>がフェニルチオフェニル基、R<sup>4</sup>がフェニルチオ基である化合物 (I<sub>21</sub>) の製造：

R<sup>1</sup>がハロフェニル基である化合物 (I<sub>1</sub>) を溶媒中、塩基の存在下にチオフェノールと反応させることにより、化合物 (I<sub>21</sub>) を製造することができる。

本反応に使用できる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基；金属アルコキシド等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、DMF、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン等を使用することができる。反応は、50～300℃で5～40時間、特に100～200℃で10～30時間行うのが好ましい。

(製造法4)



製造法4中、化合物(VII)は、化合物(V)に溶媒中、塩基の存在下にアセトンを反応させることにより、製造することができる。

本反応で使用できる溶媒としては、アセトン、エタノール、メタノール及びこれらの混合溶媒等が挙げられ、塩基としては、ピペリジン、モルホリン、ジイソプロピルアミン等が挙げられる。反応は、10～40℃で10分～1時間、特に20～40分間攪拌して行なうのが好ましい。なお、化合物(VII)は、Lancasterより市販されているものを用いることもできる。

#### (1) R<sup>4</sup>がアルキル基である化合物(I<sub>22</sub>)の製造：

化合物(VI)及び化合物(VII)を溶媒中、シアン化アルカリの存在下反応させることにより化合物(VIII)を得、これに溶媒中、ヒドラジン水和物を反応させた後、脱水素することにより、化合物(I<sub>22</sub>)を製造することができる。

化合物(VI)及び化合物(VII)の反応に使用できる溶媒としては、DMF、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、シアン化アルカリとしては、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等が挙げられる。

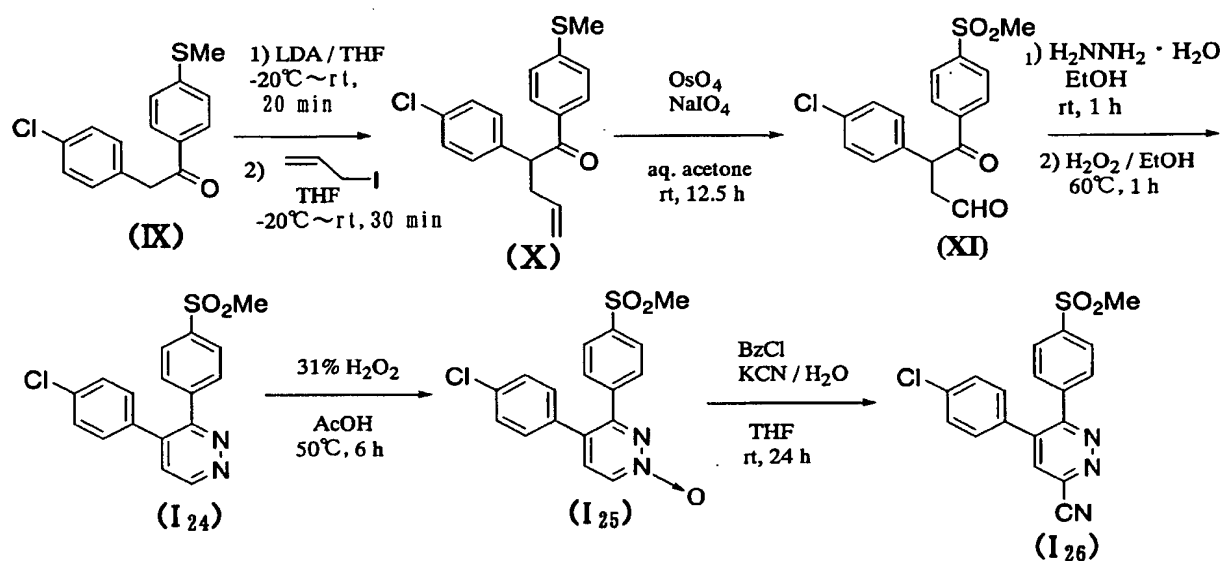
ヒドラジン水和物との反応に使用できる溶媒としては、エタノール、イソプロ

パノール等が挙げられる。反応は 50~100℃で 4~10 時間、特に 70~90℃で 6~8 時間攪拌して行うのが好ましい。脱水素反応はクロホルム等の溶媒中、空気酸化等によって行うことができる。

(2)  $R^2$  がアルキルスルホニル基、 $R^4$  がアルキル基である化合物 (I<sub>23</sub>) の製造:

$R^2$  がアルキルチオ基である化合物 (I<sub>22</sub>) に、(I<sub>20</sub>) の製造と同様の反応を行うことにより、化合物 (I<sub>23</sub>) を製造することができる。

(製造法 5)



製造法 5 中、化合物 (IX) は公知の方法 (WO 9925697) により製造することができる。化合物 (IX) の THF 溶液に -20℃でリチウムジイソプロピルアミド (LDA) を加え、室温にて 20 分反応後、ヨウ化アリルを加え室温にて 30 分反応させることによって、化合物 (X) を得ることができる。化合物 (X) を四酸化オスミウム酸化することにより、化合物 (XI) を製造することができる。

(1)  $R^1$  がハロフェニル基、 $R^4$  が水素原子である化合物 (I<sub>24</sub>) の製造:

化合物 (XI) に、化合物 (I<sub>22</sub>) の製造と同様の反応を行うことにより、化

合物 (I<sub>24</sub>) を製造することができる。

(2) R<sup>1</sup> がハロフェニル基、R<sup>4</sup> が水素原子でありピリダジン-1-オキシドである化合物 (I<sub>25</sub>) の製造：

化合物 (I<sub>24</sub>) に、化合物 (I<sub>12</sub>) の製造と同様の反応を行うことにより、化合物 (I<sub>25</sub>) を製造することができる。

(3) R<sup>1</sup> がハロフェニル基、R<sup>4</sup> がシアノ基である化合物 (I<sub>26</sub>) の製造：

化合物 (I<sub>25</sub>) に、化合物 (I<sub>13</sub>) の製造と同様の反応を行うことにより、化合物 (I<sub>26</sub>) を製造することができる。

前記の各反応で得られた中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することができる。また、反応溶媒、再結晶溶媒などの溶媒の溶媒和物、特に水和物として得ることもある。

本発明のフェニルピリダジン誘導体の塩としては、塩酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、硫酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩等が挙げられる。

このようにして得られる本発明のフェニルピリダジン誘導体 (I) 又はその塩は、優れたインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用を有し、インターロイキン-1 $\beta$ 産生亢進に起因する疾患、例えば免疫疾患、炎症性疾患、虚血性疾患、骨粗鬆症、敗血症等の予防・治療剤、特に、リウマチ、免疫不全症候群、関節炎、炎症性大腸炎、虚血性心疾患、虚血性脳障害、虚血性腎炎、虚血性肝炎、インスリン依存性糖尿病、動脈硬化、パーキンソン病、アルツハイマー病、白血病等の予防・治療剤などの医薬あるいはインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制剤として有用である。

本発明の医薬は、前記フェニルピリダジン誘導体 (I) 又はその塩を有効成分

とするものであり、この投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与又は静脈内注射剤、筋肉注射剤、坐剤、吸入薬、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤などによる非経口投与が挙げられる。またこのような種々の剤型の医薬製剤を調製するには、この有効成分を単独で、又は他の薬学的に許容される賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、担体、希釈剤等を適宜組み合わせ用いることができる。

本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、一般式（I）で表わされる化合物として、1日0.01～1000mg、特に0.1～100mgを、1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

## 実施例

次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

### 実施例 1

3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-フェニルピリダジンの製造：  
3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-クロロピリダジン  
[Eur.J.Med.Chem.-Chimica Therapeutica, 14, 53-60(1979)] 309.3mg (0.95  
ミリモル) をベンゼン 2mlに溶解し、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パ  
ラジウム [Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>] 90.6mg (0.08ミリモル) およびフェニルマグネシウムブ  
ロミド（1.0M テトラヒドロフラン溶液） 1.5mlを順に加え、60℃にて75分  
間攪拌した。反応溶液に水-塩化メチレンを加えた後、塩化メチレンで抽出し、  
有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー [シリカゲル10g, ヘキサン/酢酸エチル（2/1）]  
で分離精製し、淡黄色アモルファスとして標題化合物 129mg（36.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.83(3H, s), 3.84(3H, s), 6.86(2H, d,  $J=9.04$  Hz), 6.90(2H, d,  $J=9.04$  Hz),  
7.22(2H, d,  $J=9.04$  Hz), 7.45-7.55(5H, m), 7.79(1H, s), 8.15-8.20(2H, m).

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  : 1609, 1514, 1392, 1252, 1178.

## 実施例 2

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 4-ジフルオロフェニルチオ)ピリダジンの製造:

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 440mg (1.35ミリモル)をN, N-ジメチルホルムアミド 5mlに溶解し、炭酸カリウム 400mg (2.90ミリモル)及び2, 4-ジフルオロチオフェノール 300mg (2.05ミリモル)を順に加え、80℃にて7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち残渣をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル (8/1))で分離精製し、得られた結晶をクロロホルム-エーテル-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶 219.7mg (37.4%)を得た。

融点: 112.0-113.0℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.80(3H, s), 3.81(3H, s), 6.80(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.83(2H, d,  $J=8.79$  Hz),  
6.95-7.02(3H, m), 7.08(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.70(1H, ddd,  $J=1.71, 6.35, 8.79$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1608, 1509, 1487, 1387, 1297, 1251, 1178.

## 実施例 3

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(フェノキシ)ピリダジンの製造:

実施例2と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 160mg (0.490ミリモル)とフェノールを原料として、120℃にて22時間反応後、後処理を行い、無色針状晶として標題化合物 133.1mg (70.7%)を得た。

得た。

融点：198.8-199.5℃（酢酸エチル-ヘキサン）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.81(3H, s), 3.83(3H, s), 6.81(2H, d,  $J=9.04$  Hz), 6.85(2H, d,  $J=8.79$  Hz),  
7.09(1H, s), 7.15(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.21-7.31(3H, m), 7.34(2H, d,  $J=9.04$  Hz),  
7.35-7.46(2H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1608, 1512, 1489, 1419, 1397, 1251, 1216, 1174.

#### 実施例 4

3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-（フェニルチオ）ピリダジンの製造：

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-クロロピリダジン 352.5mg（1.08ミリモル）とチオフェノールを原料として、100℃にて7時間反応後、後処理を行い、無色結晶性粉末として標題化合物 55.8mg（12.9%）を得た。

融点：176.9-177.8℃（クロロホルム-エーテル）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.79(3H, s), 3.80(3H, s), 6.80(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.81(2H, d,  $J=8.79$  Hz),  
7.00(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.02 (1H, s), 7.34(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.42-7.46 (3H, m),  
7.65-7.69(2H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1607, 1508, 1387, 1219, 1174.

#### 実施例 5

3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-（2, 3-ジフルオロフェノキシ）ピリダジンの製造：

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-クロロピリダジン 180mg（0.551ミリモル）と2, 3-ジフルオロフェノールを原料として、150℃にて19時間反応後、後処理を行い、無色結晶性粉末として標題化合物



208.3mg (90.0%) を得た。

融点：157.5-159.0℃ (クロロホルム-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.80(3H, s), 3.83(3H, s), 6.81(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.88(2H, d,  $J=8.79$  Hz),  
7.07-7.17(3H, m), 7.18(1H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.22(1H, s), 7.34(2H, d,  $J=8.79$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1609, 1513, 1478, 1420, 1396, 1372, 1295, 1251, 1201, 1176.

#### 実施例 6

3, 4-ビス (4-メトキシフェニル) - 6 - (2, 4-ジフルオロフェノキシ) ピリダジンの製造 :

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス (4-メトキシフェニル) - 6 - クロロピリダジン 200mg (0.613 ミリモル) と 2, 4-ジフルオロフェノールを原料として、120℃にて13時間反応後、後処理を行い、無色結晶性粉末として標題化合物 136mg (52.5%) を得た。

融点：141.7-142.5℃ (エーテル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.80(3H, s), 3.83(3H, s), 6.80(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.87(2H, d,  $J=8.79$  Hz),  
6.90-7.02(2H, m), 7.17(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.19 (1H, s), 7.32 (1H, m), 7.33(2H, d,  $J=8.79$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1610, 1506, 1395, 1299, 1249, 1208, 1179.

#### 実施例 7

3, 4-ビス (4-メトキシフェニル) - 6 - (2, 5-ジフルオロフェノキシ) ピリダジンの製造 :

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス (4-メトキシフェニル) - 6 - クロロピリダジン 200mg (0.613ミリモル) と 2, 5-ジフルオロフェノールを原料として、150℃にて24時間反応後、後処理を行い、無色結晶性粉末として標題化合物 235.5mg (91.5%) を得た。

融点：174.4-175.2℃（クロロホルム－ヘキサン）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.80(3H, s), 3.83(3H, s), 6.81(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.87(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.94(1H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 7.18(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.20(1H, s), 7.34(2H, d,  $J=8.79$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1608, 1507, 1419, 1398, 1372, 1301, 1250, 1209, 1173.

#### 実施例 8

3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-（2, 6-ジフルオロフェノキシ）ピリダジンの製造：

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-クロロピリダジン 200mg (0.613ミリモル) と 2, 6-ジフルオロフェノールを原料として、150℃にて72時間反応後、後処理を行い、無色結晶性粉末として標題化合物 101.0mg (39.3%) を得た。

融点：204.7-206.4℃（クロロホルム－ヘキサン）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.80(3H, s), 3.83(3H, s), 6.80(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.87(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.03(2H, t,  $J=7.57$  Hz), 7.18 (1H, m), 7.19(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.27(1H, s), 7.33(2H, d,  $J=8.79$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1609, 1513, 1499, 1479, 1394, 1295, 1251, 1221, 1178.

#### 実施例 9

3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-（3, 4-ジフルオロフェノキシ）ピリダジンの製造：

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-クロロピリダジン 150mg (0.459ミリモル) と 3, 4-ジフルオロフェノールを原料として、150℃にて14時間反応後、後処理を行い、淡黄色アモルファスとして標題化合物 190.2mg (99.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.81(3H, s), 3.83(3H, s), 6.81(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.86(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.05 (1H, m), 7.11-7.23(5H, m), 7.33(2H, d,  $J=8.79$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1610, 1587, 1574, 1506, 1419, 1394, 1373, 1298, 1251, 1209, 1179.

#### 実施例 10

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)ピリダジンの製造:

実施例2と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 250mg (0.766ミリモル)と3, 5-ジフルオロフェノールを原料として、150℃にて6時間反応後、後処理を行い、無色針状晶として標題化合物 315.0mg (98.0%)を得た。

融点: 135.1-137.5℃ (酢酸エチル-エーテル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.81(3H, s), 3.83(3H, s), 6.70(1H, tt,  $J=1.20, 9.03$  Hz), 6.80-6.90(6H, m), 7.15(1H, s), 7.16(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.35(2H, d,  $J=8.79$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1609, 1514, 1466, 1394, 1373, 1253, 1212, 1182.

#### 実施例 11

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノキシ)ピリダジンの製造:

実施例2と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 200.0mg (0.613ミリモル)と2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノールを原料として、150℃にて12時間反応後、後処理を行い、無色結晶性粉末として標題化合物 105.7mg (37.8%)を得た。

融点: 172.5-174.5℃ (ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.81(3H, s), 3.84(3H, s), 6.82(2H, d, J=8.79 Hz), 6.88(2H, d, J=8.79 Hz), 7.03(1H, tt, J=7.08, 10.01 Hz), 7.19(2H, d, J=8.79 Hz), 7.31(1H, s), 7.34(2H, d, J=8.79 Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1526, 1515, 1484, 1393, 1264, 1250, 1203, 1181.

#### 実施例 1 2

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノキシ)ピリダジンの製造:

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 200mg (0.613ミリモル) と 2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノールを原料として、150℃にて24時間反応後、後処理を行い、無色アモルファスとして標題化合物 175.6mg (60.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ :

3.81(3H, s), 3.84(3H, s), 6.82(2H, d, J=8.79 Hz), 6.88(2H, d, J=8.79 Hz), 7.19(2H, d, J=8.79 Hz), 7.31 (1H, s), 7.33(2H, d, J=8.79 Hz).

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1520, 1472, 1395, 1371, 1298, 1253, 1205, 1180.

#### 実施例 1 3

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 4-ジクロロフェノキシ)ピリダジンの製造:

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 150mg (0.495 ミリモル) と 2, 4-ジクロロフェノールを原料として、150℃にて15時間反応後、後処理を行い、無色結晶性粉末として標題化合物 195.5mg (93.9%) を得た。

融点: 152.2-152.8℃ (酢酸エチルーヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ :

3.80(3H, s), 3.83(3H, s), 6.80(2H, d, J=8.79 Hz), 6.87(2H, d, J=8.79 Hz), 7.18(2H, d, J=8.79 Hz), 7.20(1H, s), 7.29-7.33(2H, m), 7.34(2H, d, J=8.79 Hz),

7.51(1H, d, J=1.71 Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1608, 1513, 1473, 1420, 1394, 1372, 1255, 1231, 1179.

#### 実施例 1 4

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(3, 4, 5-トリクロロフェニルチオ)ピリダジンの製造:

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 200.0mg (0.613 ミリモル) と 3, 4, 5-トリクロロチオフェノール [Ger. Offen. DE...2515699 19751023 (Dow Chemical Co., USA)] を原料として、100℃にて72時間反応後、後処理を行い、無色アモルファスとして標題化合物 125.3mg (40.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.79(3H, s), 3.81(3H, s), 6.81(2H, d, J=8.79 Hz), 6.84(2H, d, J=8.79 Hz), 7.10(2H, d, J=8.79 Hz), 7.27(1H, s), 7.36(2H, d, J=8.79 Hz), 7.68(2H, s).

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  : 1608, 1510, 1385, 1298, 1252, 1179.

#### 実施例 1 5

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(4-メトキシフェノキシ)ピリダジンの製造:

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 150mg (0.495ミリモル) と 4-メトキシフェノールを原料として、150℃にて24時間反応後、後処理を行い、無色プリズム晶として標題化合物 180.1mg (94.7%) を得た。

融点: 146.7-148.2℃ (酢酸エチル-エーテル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.80(3H, s), 3.82(3H, s), 3.83(3H, s), 6.80(2H, d, J=9.03 Hz), 6.85(2H, d, J=9.03 Hz), 6.94(2H, d, J=9.03 Hz), 7.05(1H, s), 7.13(2H, d, J=9.03 Hz), 7.20(2H, d, J=9.03 Hz), 7.33(2H, d, J=9.03 Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1610, 1512, 1504, 1396, 1252, 1219, 1180.

#### 実施例 16

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(3-ニトロフェノキシ)ピリダジンの製造:

実施例2と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 106.9mg (0.327 ミリモル) と3-ニトロフェノールを原料として、150℃にて17時間反応後、後処理を行い、淡黄色プリズム晶として標題化合物 140.4mg (99.9%) を得た。

融点: 172.2-174.0℃ (酢酸エチル-エーテル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.81(3H, s), 3.84(3H, s), 6.82(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.89(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.18(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.21(1H, s), 7.34 (2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.60(1H, dd,  $J=7.82, 8.30$  Hz), 7.67(1H, ddd,  $J=1.22, 2.20, 8.30$  Hz), 8.12(1H, ddd,  $J=1.22, 1.95, 7.82$  Hz), 8.17(1H, dd,  $J=1.95, 2.20$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1610, 1528, 1514, 1395, 1347, 1253, 1227, 1178

#### 実施例 17

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリダジンの製造:

実施例2と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 150mg (0.495 ミリモル) と4-ニトロフェノールを原料として、150℃にて15時間反応後、後処理を行い、淡黄色結晶性粉末として標題化合物 146.1mg (74.1%) を得た。

融点: 197.7-201.1℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.81(3H, s), 3.83(3H, s), 6.81(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.85(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.03(1H, s), 7.11(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.19(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 8.09(2H, d,

J=9.04 Hz), 8.34(2H, d, J=9.04 Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1675, 1608, 1590, 1515, 1488, 1345, 1296, 1250 1181.

#### 実施例 18

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2-シアノフェノキシ)ピリ  
ダジンの製造:

実施例2と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリ  
ダジン 110mg (0.337ミリモル)と2-シアノフェノールを原料として、150℃  
にて24時間反応後、後処理を行い、淡黄色アモルファスとして標題化合物  
121.4mg (88.1%)を得た。

融点: 197.7-201.1℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.81(3H, s), 3.84(3H, s), 6.82(2H, d, J=8.79 Hz), 6.88(2H, d, J=8.79 Hz),  
7.19(2H, d, J=8.79Hz), 7.29(1H, s), 7.34(2H, d, J=8.79 Hz), 7.35(1H, ddd,  
J=1.71, 7.51, 8.79 Hz), 7.54(1H, dd, J=0.98, 8.79 Hz), 7.67(1H, ddd, J=1.22,  
7.51, 8.79 Hz), 7.73(1H, dd, J=1.22, 7.32 Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3233, 1609, 1514, 1486, 1395, 1252, 1235, 1179.

#### 実施例 19

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(3-シアノフェノキシ)ピリ  
ダジンの製造:

実施例2と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリ  
ダジン 175mg (0.536ミリモル)と3-シアノフェノールを原料として、150℃  
にて19時間反応後、後処理を行い、無色プリズム晶として標題化合物 165mg  
(75.2%)を得た。

融点: 169.9-172.7℃ (酢酸エチル-エーテル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.81(3H, s), 3.83(3H, s), 6.82(2H, d, J=8.79 Hz), 6.88(2H, d, J=8.79 Hz),

7.17(2H, d, J=8.79 Hz), 7.18(1H, s), 7.34(2H, d, J=8.79 Hz), 7.52-7.61 (4H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2236, 1608, 1514, 1391, 1255, 1242, 1179.

#### 実施例 20

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(4-シアノフェノキシ)ピリダジンの製造:

実施例2と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 150mg (0.459ミリモル)と4-シアノフェノールを原料として、150℃にて13時間反応後、後処理を行い、淡黄色結晶性粉末として標題化合物 108.0mg (57.5%)を得た。

融点: 167.3-170.5℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ :

3.81(3H, s), 3.83(3H, s), 6.83(2H, d, J=8.79 Hz), 6.89(2H, d, J=8.79 Hz), 7.17(2H, d, J=8.79 Hz), 7.19(1H, s), 7.35(2H, d, J=8.79 Hz), 7.42(2H, d, J=8.55 Hz), 7.73(2H, d, J=8.55 Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2228, 1608, 1584, 1513, 1501, 1421, 1394, 1372, 1298, 1254, 1224, 1177.

#### 実施例 21

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(4-ピリジルオキシ)ピリダジンの製造:

実施例2と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 200mg (0.613ミリモル)と4-ヒドロキシピリジンを原料として、150℃にて22時間反応後、後処理を行い、淡黄色結晶性粉末として標題化合物 201.6mg (85.2%)を得た。

融点: 186.8-188.8℃ (ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ :

3.84(3H, s), 3.85(3H, s), 6.58(2H, d, J=8.06 Hz), 6.87(2H, d, J=8.79 Hz),



6.90(2H, d, J=8.79 Hz), 7.20(2H, d, J=8.79 Hz), 7.42(2H, d, J=8.79 Hz), 7.49(1H, s), 8.31(2H, d, J=8.06 Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1637, 1609, 1567, 1514, 1254, 1190.

## 実施例 2 2

6-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-4-(4-ピリジル)ピリダジンの製造:

6-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-2H-ピリダジン-3-オン[WO9925697] 3.00g (10.8ミリモル)にオキシ塩化リン 100mlを加え、90℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸カリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-エーテルから結晶化し、融点186.2-188.9℃の淡黄色プリズム晶として標題化合物 2.88g (90.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :

3.82(3H, s), 6.85(2H, d, J=8.55 Hz), 7.15(2H, d, J=6.10 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.55 Hz), 7.49(1H, s), 8.64(2H, d, J=6.10 Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1608, 1579, 1562, 1520, 1387, 1254, 1182.

## 実施例 2 3

6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メトキシフェニル)-4-(4-ピリジル)ピリダジンの製造:

実施例 2 と同様に、6-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-4-(4-ピリジル)ピリダジン 150mg (0.504ミリモル)と2, 4-ジフルオロフェノールを原料として、150℃にて25時間反応後、後処理を行い、淡黄色アモルファスとして標題化合物 157.0mg (79.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :

3.80(3H, s), 6.81(2H, d, J=8.78 Hz), 6.91-7.03(2H, m), 7.18(2H, d, J=6.11 Hz),

7.24(1H, s), 7.28(2H, d, J=8.78 Hz), 7.29(1H, m), 8.64(2H, d, J=6.11 Hz).

IR(film)cm<sup>-1</sup>: 1610, 1586, 1506, 1399, 1374, 1250, 1212, 1178.

#### 実施例 2 4

6-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジンの製造:

6-(4-メトキシフェニル)-5-フェニル-2H-ピリダジン-3-オン  
[WO9925697] 2.76g (9.60ミリモル) とオキシ塩化リン 2.8mlをベンゼン溶液中 90℃にて5時間攪拌した。反応液を実施例 2 2と同様に処理し、淡黄褐色油状物として標題化合物 1.83g (64.3%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:

3.86(3H, s), 6.82(2H, d, J=8.79 Hz), 7.19-7.22(2H, m), 7.33-7.39(5H, m), 7.48(1H, s).

IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1609, 1579, 1558, 1521, 1499, 1386, 1337, 1298, 1253, 1177.

#### 実施例 2 5

6-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジンの製造:

実施例 2と同様に、6-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジン 210mg (0.708ミリモル) と 2, 3-ジフルオロフェノールを原料として、150℃にて20時間反応後、後処理を行い、無色プリズム晶として標題化合物 230.3mg (83.4%) を得た。

融点: 155.2-156.6℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:

3.79 (3H, s), 6.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04-7.18 (3H, m), 7.21-7.42 (8H, m).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1608, 1508, 1478, 1399, 1371, 1362, 1255, 1224, 1207, 1182, 1033, 1014, 849.

Mass m/z: 390(M<sup>+</sup>).

#### 実施例 2 6

6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジンの製造:

実施例2と同様に、6-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジン 215mg (0.725ミリモル)と2,4-ジフルオロフェノールを原料として、150℃にて20時間反応後、後処理を行い、無色針状晶として標題化合物 169.7mg (60.0%)を得た。

融点: 169.0-169.9℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.79(3H, s), 6.78(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.88-7.03(2H, m), 7.19-7.42(9H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1508, 1396, 1249, 1213.

Mass  $m/z$  : 390( $M^+$ ).

#### 実施例 27

3-(4-メトキシフェニル)-6-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノキシ)-4-フェニルピリダジンの製造:

実施例2と同様に、6-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジン 200mg (0.675ミリモル)と2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノールを原料として、150℃にて48時間反応後、後処理を行い、無色結晶性粉末として標題化合物 91.2mg (30.5%)を得た。

融点: 133.1-133.9℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.78(3H, s), 6.79(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.24-7.40(8H, m).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1612, 1519, 1399, 1369, 1207, 1178.

#### 実施例 28

6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリダジンの製造:

5-(4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H

ーピリダジンー3-オン 510mg (1.633ミリモル) [WO9925697] とオキシ塩化リン 8mlを100℃にて2時間攪拌した。反応液を実施例22と同様に処理を行い、得られた黄色結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、淡黄色針状晶として標題化合物 367mg (69.2%) を得た。

融点: 130.9-131.4℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

2.49(3H, s), 7.06(2H, t,  $J=8.67\text{Hz}$ ), 7.15-7.22(4H, m), 7.32(2H, d,  $J=8.55\text{ Hz}$ ), 7.49(1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 1603, 1595, 1503, 1385, 1221, 1137, 1109, 843, 828, 784.

Mass  $m/z$  : 330( $\text{M}^+$ ), 331( $\text{M}^+$ ), 332( $\text{M}^+$ ), 333( $\text{M}^+$ ), 334( $\text{M}^+$ ).

#### 実施例29

6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-4-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリダジンの製造:

実施例2と同様に、6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリダジン 198mg (0.599ミリモル) と2, 4-ジフルオロフェノールを原料として、150℃にて20時間反応後、後処理を行い、淡黄色結晶として標題化合物 197mg (77.4%) を得た。

融点: 140.6-143.4℃ (アセトン-水)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

2.47(3H, s), 6.58-7.33(12H, m).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 1638, 1606, 1505, 1393, 1213, 1140, 1101, 965, 849.

Mass  $m/z$  : 424( $\text{M}^+$ ), 425( $\text{M}^+$ ), 426( $\text{M}^+$ ).

#### 実施例30

3-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルチオ-4-[4-(フェニルチオ)フェニル]ピリダジンの製造:

実施例2と同様に、6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-3-[4-

(メチルチオ) フェニル] ピリダジン 198mg (0.599ミリモル) とチオフェノール 165mg (1.5ミリモル) を原料として、150℃にて20時間反応後、後処理を行い、黄色油状物として標題化合物 217mg (73.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

2.47(3H, s), 6.95-7.02(3H, m), 7.10-7.16(4H, m), 7.29-7.46(10H, m), 7.65-7.68(2H, m).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 1674, 1594, 1475, 1439, 1379, 1336, 1106, 824.

Mass  $m/z$ : 494( $\text{M}^+$ ), 496( $\text{M}^+$ ).

### 実施例 3 1

6-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリダジンの製造:

5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン [WO9925697] 700mgを原料とし、実施例 2 2と同様に100℃で2時間反応させて、標題化合物を収率 93.4%で得た。

無色針状晶 (ジクロロメタン-ヘキサン)

融点: 145.0-145.8℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

2.49 (3H, s), 7.16 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.48 (1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 3436, 1595, 1489, 1383, 1107, 1091, 833, 825.

Mass  $m/z$ : 346( $\text{M}^+$ ), 348( $\text{M}^+$ ).

### 実施例 3 2

3-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルチオ-4-[4-(フェニルチオ)フェニル]ピリダジンの製造:

実施例 2と同様に、6-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリダジン 150mg (0.303ミリモル) とチオフェノール

(119mg) を原料とし、150℃で20時間反応後、後処理を行い、淡黄色結晶性粉末として標題化合物 85.0mg (39.8%) を得た。

淡黄色結晶性粉末

融点：53.3-56.2℃ (エーテル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

2.48 (3H, s), 6.98 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.02 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.28-7.58 (10H, m), 7.65-7.69 (2H, m).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$  : 1594, 1489, 1475, 1439, 1379, 1336, 1106, 1083, 824, 748, 691.

Mass  $m/z$  : 494( $\text{M}^+$ ), 496( $\text{M}^+$ ).

### 実施例 3 3

4-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリダジンの製造:

実施例 2 と同様に、6-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリダジン 230.0mg (0.662ミリモル) と 2,4-ジフルオロフェノールを原料として、150℃、20時間反応後、後処理を行い、無色板状晶として標題化合物 216.2mg (74.0%) を得た。

無色板状晶 (ジクロロメタン-ヘキサン)

融点：163.2-164.0℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

2.47 (3H, s), 6.89-7.03 (3H, m), 7.14 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.21 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$  : 1596, 1506, 1492, 1411, 1389, 1372, 1247, 1212, 1142, 1096.

Mass  $m/z$  : 440( $\text{M}^+$ ), 442( $\text{M}^+$ ).

### 実施例 3 4

4-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリダジンの製造:

4-(4-クロロフェニル)-6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリダジン 108mg (0.24ミリモル) をクロロホルム (5ml) -アセトン (30ml) 混合溶媒に溶解し、これに過ヨウ素酸ナトリウム 210mg (0.98ミリモル) の水 (10ml) 溶液を加えた。氷冷下、四酸化オスミウム 1g のブタノール (25ml) 溶液を 0.16ml (0.03ミリモル) 加え、20時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト精製[ヘキサン/酢酸エチル (2/1)] した後、さらに、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー [ベンゼン/酢酸エチル (4/1)] で分離精製し、エーテル-ヘキサンから結晶化を行ない、無色結晶性粉末として標題化合物 71.5mg (61.7%) を得た。

無色結晶性粉末 (エーテル-ヘキサン)

融点: 115.2-117.3°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.06 (3H, s), 6.91-7.05 (2H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.28-7.34 (2H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.5$  Hz) 7.58 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.88 (2H, d,  $J=8.5$  Hz).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$  : 1507, 1493, 1411, 1390, 1316, 1304, 1210, 1154, 1093.

Mass  $m/z$  : 472( $\text{M}^+$ ), 474( $\text{M}^+$ ).

### 実施例 35

6-クロロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ピリダジンの製造:

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン [WO9925697] 231mg (0.683ミリモル) を実施例 22 と同様に処理を行い、褐色アモルファスとして標題化合物 112mg (46.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.71(3H, s), 3.82(3H, s), 3.89(3H, s), 6.80(1H, d,  $J=8.55$  Hz), 6.87(2H, d,  $J=9.04$  Hz), 6.96-7.00(2H, m), 7.15(2H, d,  $J=9.04$  Hz), 7.47(1H, m).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1607, 1511, 1418, 1382, 1252, 1176, 1141, 1025, 889, 834, 754.

Mass  $m/z$ : 456( $M^+$ ), 458( $M^+$ ).

### 実施例 36

3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-(フェニルチオ)ピリダジンの製造:

6-クロロ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ピリダジン 112mg (0.314ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に、炭酸カリウム 87mg (0.628ミリモル) とチオフェノール 42mg (0.377ミリモル) を加え、浴温 100℃にて8時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた褐色油状物 (162mg) を分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル (2/1)) で分離精製し、褐色アモルファスとして標題化合物 98mg (72.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ :

3.69(3H, s), 3.79(3H, s), 3.87(3H, s), 6.73-6.83(3H, m), 6.94(1H, dd,  $J=2.20$ , 8.54 Hz), 7.00-7.05(4H, m), 7.42-7.46(3H, m), 7.65-7.70(2H, m).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1605, 1510, 1375, 1250, 1024, 832, 749.

Mass  $m/z$ : 430( $M^+$ ), 429( $M^+-1$ ).

### 実施例 37

6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ピリダジンの製造:

実施例2と同様に、6-クロロ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ピリダジン 203mg (0.589ミリモル) と2, 4-ジフルオロフェノールを原料として、150℃にて20時間反応後、後処理を行い、淡黄色アモルファスとして標題化合物 260mg (定量的) を得た。



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.70(3H, s), 3.83(3H, s), 3.87(3H, s), 6.74(1H, d,  $J=8.55$  Hz), 6.66-7.04(7H, m),  
7.13-7.21(3H, m).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 1609, 1506, 1391, 1251, 1210, 1178, 1140, 1026.

Mass  $m/z$ : 450( $\text{M}^+$ ).

### 実施例 3 8

6-クロロ-3-(3, 4-エチレンジオキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ピリダジンの製造:

6-(3, 4-エチレンジオキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 202mg (0.601ミリモル) を実施例 2 2-(1) と同様に処理を行い、淡黄色アモルファスとして標題化合物 207mg (97.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.83(3H, s), 4.23-4.29(4H, m), 6.74-6.80(2H, m), 6.87(2H, d,  $J=8.79$  Hz),  
7.06(1H, d,  $J=1.96$  Hz), 7.15(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.45(1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$ : 1608, 1510, 1286, 1247, 1067, 897, 831, 747.

Mass  $m/z$ : 354( $\text{M}^+$ ), 356( $\text{M}^+$ ).

### 実施例 3 9

6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-(3, 4-エチレンジオキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ピリダジンの製造:

実施例 2 と同様に、6-クロロ-3-(3, 4-エチレンジオキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ピリダジン 136mg (0.383ミリモル) と 2, 4-ジフルオロフェノールを原料として、120℃にて8時間反応後、後処理を行い、無色プリズム晶として標題化合物 113mg (65.7%) を得た。

融点: 158.0-159.5℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.84(3H, s), 4.21-4.27(4H, m), 6.07-6.80(2H, m), 6.83-7.02(5H, m),  
7.18(1H, s), 7.18(2H, d, J=8.79Hz), 7.30-7.34(1H, m).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1610, 1505, 1391, 1244, 1211, 1062, 897, 829.

#### 実施例 4 0

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(ジメチルアミノ)ピリダジンの製造:

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 140mg (0.43ミリモル)と 40%ジメチルアミン水溶液(W/V)を原料として、45℃にて30時間反応後、後処理を行い、無色プリズム晶として標題化合物 139mg (96.5%)を得た。

融点: 109.6-110.7℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:

3.23(6H, s), 3.79(3H, s), 3.81(3H, s), 6.70(1H, s), 6.78(2H, d, J=9.03 Hz),  
6.84(2H, d, J=8.79 Hz), 7.13(2H, d, J=9.04 Hz), 7.31(2H, d, J=8.79 Hz).

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1610, 1591, 1517, 1402, 1248, 1173, 1023, 830.

#### 実施例 4 1

6-ベンジルアミノ-3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)ピリダジンの製造:

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 300mg (0.918ミリモル)とベンジルアミンを原料として、120℃にて19時間反応後、後処理を行い、無色プリズム晶として標題化合物 365mg (定量的)を得た。

融点: 125.4-126.3℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:

3.78(3H, s), 3.79(3H, s), 4.68(2H, d, J=5.62 Hz), 5.18-5.32(1H, brm), 6.51(1H, s), 6.78(2H, d, J=8.79 Hz), 6.80(2H, d, J=8.78 Hz), 7.05(2H, d, J=8.79 Hz),

7.26-7.46(7H, m).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3236, 1611, 1516, 1247, 1177, 832.

Mass  $m/z$ : 397( $M^+$ )

#### 実施例 4 2

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 4-ジフルオロフェニルアミノ)ピリダジンの製造:

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 264.2mg (0.809ミリモル) と 2, 4-ジフルオロアニリンを原料として、100℃にて12時間反応後、後処理を行い、無色結晶性粉末として標題化合物 328.8mg (97.0%) を得た。

融点: 177.4-178.0℃ (クロロホルム-エーテル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ :

3.80(3H, s), 3.81(3H, s), 6.67(1H, brs), 6.81(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.84(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.85(1H, s), 6.86-6.97(2H, m), 7.11(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.33(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 8.17(1H, m).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3419, 1609, 1511, 1429, 1250, 1175.

#### 実施例 4 3

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-[N-(n-プロピル)-2, 4-ジフルオロアニリノ]ピリダジンの製造:

(1) 2', 4'-ジフルオロプロピオンアニリドの製造;

2, 4-ジフルオロアニリン 5.0g (38.7ミリモル)をクロロホルム 30mlに溶解し、プロピオン酸無水物 6.0g (46.1ミリモル)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液にメタノール 10mlを加えた後、減圧下濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、飽和重曹水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をトルエン-ヘキサンから結晶化を行い、無色葉状晶として標題化合物 7.17g (定量的)を得た。

融点：66.9-67.4℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.26(3H, t,  $J=7.33$  Hz), 2.44(2H, q,  $J=7.33$  Hz), 6.82-6.91(2H, m), 7.20(1H, br), 8.28(1H, m).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3289, 1676, 1613, 1546, 1503, 1210.

(2) N-(n-プロピル)-2, 4-ジフルオロアニリンの製造;

2', 4'-ジフルオロプロピオンアニリド 7.17g (38.7ミリモル) をテトラヒドロフラン 30ml に溶解し、水素化リチウムアルミニウム 7g (184ミリモル) を加え、70℃にて7時間攪拌した。氷水冷却下、メタノール 10ml を加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 100ml を加え、析出物を濾去した後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル5g, クロロホルム) で分離精製し、淡茶褐色油状物として標題化合物 5.7g (86.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.00(3H, t,  $J=7.32$  Hz), 1.66(2H, sextet,  $J=7.32$  Hz), 3.07(2H, t,  $J=7.32$  Hz), 3.68(1H, br), 6.59(1H, m), 6.70-6.80(2H, m).

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 2965, 2936, 2877, 1603, 1521, 1479, 1430, 1264, 1206, 1147, 1130, 1092.

(3) 3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-[N-(n-プロピル)-2, 4-ジフルオロアニリン]ピリダジンの製造;

実施例2と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 180mg (0.551ミリモル) とN-(n-プロピル)-2, 4-ジフルオロアニリンを原料として、100℃にて12時間攪拌し、さらに170℃にて10時間反応後、後処理を行い、淡黄褐色アモルファスとして標題化合物 137.5mg (54.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

0.86(3H, t, J=7.32 Hz), 1.79(2H, sextet, J=7.32 Hz), 3.77(3H, s), 3.79(3H, s), 4.11(2H, t, J=7.32 Hz), 6.43(1H, s), 6.43(1H, s), 6.76(2H, d, J=8.79 Hz), 6.78(2H, d, J=8.79 Hz), 6.96(2H, d, J=8.79 Hz), 7.14(2H, dt, J=2.45, 8.06 Hz), 7.23-7.31(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.79 Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1589, 1510, 1460, 1426, 1297, 1249, 1178.

#### 実施例 4 4

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(3, 4, 5-トリメトキシアニリノ)ピリダジンの製造:

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 150.0mg (0.459ミリモル) と 3, 4, 5-トリメトキシアニリンを原料として、140℃にて5時間反応後、後処理を行い、淡黄色結晶性粉末として標題化合物 155.0mg (71.3%) を得た。

融点: 125.4-126.3℃ (クロロホルム-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.80(3H, s), 3.81(3H, s), 3.85(3H, s), 3.86(6H, s), 6.69(2H, s), 6.81(2H, d, J=8.79 Hz), 6.82(2H, d, J=8.79 Hz), 7.00(1H, s), 7.06(1H, brs), 7.08 (2H, d, J=8.79 Hz), 7.31(2H, d, J=8.79 Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3343, 1609, 1593, 1574, 1508, 1452, 1436, 1249, 1128.

#### 実施例 4 5

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(モルホリノ)ピリダジンの製造:

実施例 2 と同様に、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 125.5mg (0.384ミリモル) とモルホリンを原料として、100℃にて15時間反応後、後処理を行い、淡黄色結晶性粉末として標題化合物 115.2mg (79.5%) を得た。

融点: 188.0-190.3℃ (クロロホルム-エーテル)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.82(3H, s), 3.83(3H, s), 3.88(8H, brs), 6.85(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.87(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.13(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.28(1H, s), 7.34(2H, d,  $J=8.79$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1627, 1606, 1518, 1303, 1251, 1189.

#### 実施例 4 6

4 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチルチオ - 3 - [4 - (メチルチオ) フェニル] ピリダジンの製造 :

55%水素化ナトリウム 4.3mg (0.097ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液をアルゴン雰囲気下氷水冷却し、5 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 2H-ピリダジン-3-チオン [WO9925697] 32mg (0.097ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液を加え、続いてヨウ化メチル 13.9mg (0.097ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液を加えて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 2g, ヘキサン/酢酸エチル (2/1)] で分離精製し、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化を行い、粗結晶 38.1mgを得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶を行い、黄色プリズム晶として標題化合物 20.9mg (62.9%) を得た。

融点 : 165.8-165.9°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

2.48(3H, s), 2.79(3H, s), 7.03(2H, t,  $J=8.55$  Hz), 7.13-7.19(4H, m), 7.29(1H, s), 7.32(2H, d,  $J=8.30$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1604, 1508, 1386, 1227, 1107, 839.

Mass  $m/z$  : 342( $\text{M}^+$ ), 343( $\text{M}^+$ ), 344( $\text{M}^+$ ).

#### 実施例 4 7

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(メチルスルホニル)ピリダジンの製造:

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(メチルチオ)ピリダジン 0.18g (0.53ミリモル) を実施例 3 4 と同様に処理を行い、淡褐色油状物 0.20g (定量的) を得た。酢酸エチル・ヘキサンから結晶化し、淡褐色プリズム晶として標題化合物を得た。

融点: 137-140°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :

3.49(3H, s), 3.84(6H, s), 6.88(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.92(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.20(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.47(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.09(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1607, 1513, 1501, 1323, 1256, 1155.

#### 実施例 4 8

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(メチルスルホニルオキシ)ピリダジンの製造:

5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン 111mg (0.36ミリモル) のピリジン (3ml) 溶液に、メタンサルホニルクロリド  $10\mu\text{l}$  (1.44ミリモル) を加え、室温にて5日間攪拌した。ピリジンを留去し、得られた残渣に水・クロロホルムを加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル (2/1)) で分離精製し、無色油状物 93mg (66.9%) を得た。これを酢酸エチル・ヘキサンから結晶化を行い、淡赤紫色プリズム晶として標題化合物 59mgを得た。

融点: 150.0-151.0°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :

3.66(3H, s), 3.83(3H, s), 3.63(3H, s), 6.85(2H, d,  $J=9.03$  Hz), 6.87(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.15(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.30(1H, s), 7.37(2H, d,  $J=9.04$  Hz).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1609, 1513, 1395, 1372, 1256, 1180, 1162, 909, 816.

#### 実施例 49

4-(4-クロロフェニル)-6-メチル-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリダジンの製造:

(1) 4-(4-クロロフェニル)-3-ブテン-2-オンの製造;

アセトン(1.1ml)とエタノール(5ml)の混合溶媒にピペリジン 1.5mlを加え、5分間攪拌後、4-クロロベンズアルデヒド 700mg(5.0ミリモル)を添加し、室温にて30分間攪拌した。続いて酢酸2滴(0.2ml)を加え6時間加熱還流を行なった。溶媒を留去して得られた残渣 879mgをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[シリカゲル 40g, ヘキサン/エーテル(10/1)]で分離精製し、淡黄色油状物として標題化合物 375mg(41.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ :

2.38(3H, s), 6.71(1H, d,  $J=16.11$  Hz), 7.34-7.50(5H, m).

(2) 4-(4-クロロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-ペンタン-2, 5-ジオンの製造;

4-(メチルチオ)ベンズアルデヒド 300mg(1.97ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液にシアン化ナトリウム 90mg(1.87ミリモル)を加え、30~40℃にて攪拌しながら4-(4-クロロフェニル)-3-ブテン-2-オン 370mg(1.97ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液を滴下し、同温度にて90分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた褐色油状物 762mgを分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒: ヘキサン/エーテル(2/1)]で分離精製し、淡黄色油状物として標題化合物 317mg(48.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ :

2.18(3H, s), 2.47(3H, s), 2.72(1H, dd,  $J=4.15, 18.07$  Hz), 3.57(1H, dd,  $J=9.77,$



18.07 Hz), 5.04(1H, dd, J=4.15, 9.76 Hz), 7.18(2H, d, J=8.78 Hz), 7.19-7.25(4H, m), 7.85(2H, d, J=8.79 Hz).

(3) 4-(4-クロロフェニル)-6-メチル-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリダジンの製造;

4-(4-クロロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-ペンタン-2, 5-ジオン 317mg (0.953ミリモル) のエタノール (6ml) 溶液にヒドラジン-水和物 72mg (1.44ミリモル) を加え、浴温 80℃にて7時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣 320mg をクロロホルムに溶解し、室温にて7時間攪拌して空気酸化を行なった。溶媒を留去して得られた残渣 296mg を分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム) で分離精製し、淡黄色油状物として標題化合物 200.5mg (64.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

2.48(3H, s), 2.80(3H, s), 7.14(2H, d, J=8.30 Hz), 7.17(2H, d, J=8.30 Hz), 7.28(1H, s), 7.32(2H, d, J=8.30 Hz), 7.34(2H, d, J=8.30 Hz).

Mass m/z : 325( $\text{M}^+-1$ ), 326( $\text{M}^+$ ), 327( $\text{M}^+$ ), 328( $\text{M}^+$ ).

#### 実施例 50

4-(4-クロロフェニル)-6-メチル-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリダジンの製造:

4-(4-クロロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-ペンタン-2, 5-ジオン 661mg (2.0ミリモル) のエタノール (12ml) 溶液にヒドラジン-水和物 206mg (4.1ミリモル) を加え、浴温 80℃にて3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルム 30ml に溶解し、室温にて時間攪拌して空気酸化を行なった。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸 10ml に溶解し、31%過酸化水素 0.7ml を加え、浴温 70℃にて3時間攪拌した。反応液を希苛性

ソーダ水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を3%亜硫酸ソーダ水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム／メタノール（35/1）〕で分離精製し、微黄色プリズム晶として標題化合物 330mg（46.3%）を得た。

融点：205-209℃（酢酸エチル）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

2.84(3H, s), 3.07(3H, s), 7.11(2H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.34(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.37(1H, s), 7.63(2H, d,  $J=8.55$  Hz), 7.91(2H, d,  $J=8.55$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1596, 1391, 1311, 1303, 1151, 1091, 856, 840.

Mass  $m/z$  : 357( $M^+-1$ ), 358( $M^+$ ), 359( $M^+$ ), 360( $M^+$ ).

#### 実施例 5 1

3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-シアノピリダジンの製造：

3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）ピリダジン-1-オキシド〔Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica, 14, 53-60(1979)〕 5.01g（16.25ミリモル）とシアン化カリウム 3.17g（48.75ミリモル）の水（90ml）溶液を氷水冷却し、窒素雰囲気下激しく攪拌しながら塩化ベンゾイル 7.77g（55.25ミリモル）を滴下後、室温にて20時間攪拌した。反応液に水-クロロホルムを加え、アルカリ性にしたのちクロロホルムで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣（油状物）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン／酢酸エチル(5/1)〕で分離精製し、酢酸エチル-エテル-ヘキサンから結晶化を行い、微黄色プリズム晶として標題化合物 3.30g（64.0%）を得た。

融点：113-115℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 3.83(3H, s), 3.84(3H, s), 6.86(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.90(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.17(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.46(2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.72(1H, s).

## 実施例 5 2

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-カルボキシピリダジンの製造:

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-シアノピリダジン 1.47g (4.63 ミリモル) のエタノール (12ml) 溶液に10%苛性ソーダ水溶液 9mlを加え、100℃にて1時間攪拌した。溶媒を留去したのち、希塩酸で酸性とし、クロロホルムで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル-エテルから結晶化を行い、淡黄色針状晶として標題化合物 1.48g (95.0%) を得た。

融点: 157-158℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 3.84(6H, s), 6.83(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 6.89((2H, d,  $J=8.79$  Hz),

7.21(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.47(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 8.26(1H, s).

## 実施例 5 3

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(4-メチルピペラジノカルボニル)ピリダジンの製造:

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-カルボキシピリダジン 0.10g (0.30 ミリモル) とN-メチルピペラジン 0.375g (3.7ミリモル) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) とテトラヒドロフラン (3ml) の混合溶液に懸濁し、氷水冷却下に1-プロパンリン酸環状無水物 ( $n=3$ ) の50%酢酸エチル溶液 0.33gを加えた。室温で4時間攪拌したのち、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した残渣をエーテルで洗浄し、淡褐色結晶として標題化合物 49mg (39.4%) を得た。

微黄色粉末 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 178-181℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :

2.41(3H, s), 2.57(4H, dt,  $J=7.8, 5.0$  Hz), 3.85(6H, s), 3.94(4H, t,  $J=5.0$  Hz),

6.90(2H, d, J=8.4 Hz), 6.93(2H, d, J=8.4 Hz), 7.24(2H, d, J=8.4 Hz), 7.50(2H, d, J=8.4 Hz), 7.87(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 1736, 1645, 1610, 1514, 1401, 1300, 1254.

#### 実施例 5 4

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(モルホリノカルボニル)ピリダジンの製造:

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-カルボキシピリダジン 0.25g(0.74ミリモル)、モルホリン 0.65g(7.4ミリモル)、テトラヒドロフラン 7ml及び1-プロパンリン酸環状無水物(n=3)の50%酢酸エチル溶液(重量%;ヘキスト社製) 1.2gを用いて実施例 5 3と同様に処理し、油状物 0.208g(69.0%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから結晶化を行い、無色結晶性粉末として標題化合物 0.155g(51.4%)を得た。

融点: 126-128°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :

3.77-3.98(8H, m), 3.83(6H, s), 6.86(2H, d, J=8.8 Hz), 6.87(2H, d, J=9.0 Hz), 7.19(2H, d, J=8.8 Hz), 7.45(2H, d, J=9.0 Hz), 7.86(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3447, 1645, 1608, 1514, 1389, 1251.

#### 実施例 5 5

6-アリル-3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)ピリダジンの製造:

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-クロロピリダジン 1.2g(3.7ミリモル)のテトラヒドロフラン(24ml)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 0.21g(0.18ミリモル)を加え、アルゴン雰囲気下氷水にて冷却しながらアリルマグネシウムブロミドの1Mエーテル溶液(11ml)を滴下し、同温度で1時間攪拌後室温に戻し、さらに2時間攪拌した。反応液に水-酢酸エチルを加えた後、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その抽出液を減圧下濃縮して得られた残渣を室温にて3日

間放置した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン／酢酸エチル（4/1）〕で分離精製し、淡褐色油状物として標題化合物 0.85g（69.8％）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

3.76-3.90(2H, m), 3.83(3H, s), 3.85(3H, s), 5.20-5.37(2H, m), 6.18(1H, m), 6.83-6.95(4H, m), 7.18(2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.33(1H, s), 7.44(2H, d,  $J=8.1$  Hz).

IR(film)  $\text{cm}^{-1}$  : 1609, 1512, 1397, 1251, 1179.

#### 実施例 5 6

3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-（3-ヒドロキシプロピル）ピリダジンの製造 :

6-アリル-3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）ピリダジン 0.58g（1.7ミリモル）のテトラヒドロフラン（3ml）溶液に、アルゴン雰囲気下水氷にて冷却しながら9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン 0.5Mテトラヒドロフラン溶液 8.7mlを滴下後室温にて15時間攪拌した。反応液に氷水冷却下、水 1ml、次いで3N苛性ソーダ 3mlと31%過酸化水素 3mlを加えた後、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、水の順に洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その抽出液を減圧下濃縮して得られた残渣を室温にて3日間放置した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で分離精製し、淡褐色油状物として標題化合物 0.54g（88.3％）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :

2.12(2H, q,  $J=6.5$  Hz), 3.08(1H, brs), 3.16(2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.80(2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.82(3H, s), 3.83(3H, s), 6.85(2H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.88(2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.16(2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.33(1H, s), 7.41(2H, d,  $J=9.2$  Hz).

IR(film)  $\text{cm}^{-1}$  : 3366, 1609, 1513, 1400, 1299, 1252, 1179.

#### 実施例 5 7

3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-6-（2-カルボキシエチル）ピリ

## ダジンの製造：

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)ピリダジン 0.54g (1.5ミリモル) をアセトン 6ml に溶解し、ジョーンズ試薬溶液 4.2ml を加え室温で8時間攪拌した。イソプロパノールを加えて過剰の試薬を分解した後、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後飽和重曹水で逆抽出した。その逆抽出液を塩酸で酸性とし、クロロホルムで抽出し、有機層を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール (40/1)] で分離精製し、淡褐色油状物として標題化合物 0.21g (37.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.05(2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.35(2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.80(3H, s), 3.81(3H, s), 5.14(1H, brs), 6.83(2H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.84(2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.13(2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.35(2H, d,  $J=9.0$  Hz) 7.40(1H, s).

IR( $\text{CDCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1727, 1610, 1514, 1477.

## 実施例 58

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-[N-ヒドロキシ-N-メチル-2-カルバモイルエチル]ピリダジンの製造：

3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2-カルボキシエチル)ピリダジン 0.136g (0.37 ミリモル) とN-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 0.156g (1.87ミリモル) をN, N-ジメチルホルムアミド 4ml に溶解し、氷水冷却下にトリエチルアミン 0.77g (7.608ミリモル)、次いで、1-プロパンリン酸環状無水物 ( $n=3$ ) の50%酢酸エチル溶液 0.39g (0.613ミリモル) を滴下し、1時間攪拌後室温に戻して15時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、水の順で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化を行い、淡褐色針状晶として標題化合物 17mg (13.0%) を得た。

融点：85-87℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1.71(1H, brs), 3.21(2H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.24(3H, s), 3.48(2H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.84(6H, s), 6.88(4H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.16(2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.34(2H, d,  $J=9.2$  Hz) 7.44(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 1736, 1645, 1610, 1514, 1401, 1300, 1254.

#### 実施例 5 9

6-クロロ-3-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-フェニルピリダジンの製造:

6-[4-(メチルチオ)フェニル]-5-フェニル-2H-ピリダジン-3-オン [WO9925697] 500mgを原料とし、実施例 2 2と同様に処理(100℃, 2時間反応)を行い、標題化合物を定量的に得た。

淡褐色プリズム晶(酢酸エチル-ヘキサン)

融点：157.7-158.3℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

2.47 (3H, s), 7.15 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.18-7.23 (2H, m), 7.33 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.35-7.42 (3H, m), 7.50 (1H, s).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1592, 1401, 1386, 1339, 1323, 1136, 1107, 834, 788, 702, 585.

Mass  $m/z$ : 312( $M^+$ ), 314( $M^+$ ).

#### 実施例 6 0

6-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリダジンの製造:

6-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリダジン 230mgを実施例 3 4と同様に処理を行い、無色板状晶(酢酸エチル-ヘキサン)として標題化合物を定量的に得た。

融点：189.6-190.5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.08 (3H, s), 7.12 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.5$  Hz) 7.58 (1H, s), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$  : 1490, 1312, 1304, 1152, 1134, 1090, 852, 846, 776, 585.

Mass  $m/z$  : 378( $\text{M}^+$ ), 380( $\text{M}^+$ ).

#### 実施例 6 1

4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリダジンの製造 :

(1) 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 4 - ペンテン - 1 - オンの製造 ;

2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (メチルチオ) フェニル] - 1 - エタノン 20g (72.3ミリモル) の無水テトラヒドロフラン (200ml) 溶液に2.0Mリチウムジイソプロピルアミド (LDA) 溶液 36.2ml (72.4ミリモル) を  $-20^\circ\text{C}$  にて加えた後、室温まで上昇させながら20分間攪拌した。さらに  $-20^\circ\text{C}$  に冷却し、ヨウ化アリル 6.67ml (72.9ミリモル) を加え、室温まで上昇させながら30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 100g : ヘキサン / 酢酸エチル(2/1)] で分離精製し、エーテル - ヘキサンから結晶化し、無色プリズム晶として標題化合物 22.85g (99.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

2.48(3H, s), 2.53(1H, td,  $J=7.32, 15.38$  Hz), 2.90(1H, td,  $J=7.32, 13.92$  Hz), 4.54(1H, t,  $J=7.32$  Hz), 4.97(1H, dd,  $J=0.92, 10.26$  Hz), 5.02(1H, dd,  $J=0.92, 17.58$  Hz), 5.71(1H, m), 7.18-7.28(6H, m), 7.84(2H, dd,  $J=1.95, 6.83$  Hz).

$\text{IR}(\text{CDCl}_3) \text{cm}^{-1}$  : 1663, 1588, 1553, 1340, 1322, 1306, 1285, 1264, 1210, 1172, 1118.



(2) 3-(4-クロロフェニル)-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-オキソブチルアルデヒドの製造；

2-(4-クロロフェニル)-1-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-ペンテン-1-オン 5.7g (18.0ミリモル) を実施例 3 4 と同様に処理を行い、淡黄色アモルファスとして標題化合物 4.50g (71.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

2.88(1H, dd,  $J=3.90, 18.55$  Hz), 3.04(3H, s), 3.65(1H, dd,  $J=9.77, 18.55$  Hz), 5.08(1H, dd,  $J=3.90, 9.77$  Hz), 7.19(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.29(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.97(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 8.09(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 9.79(1H, s).

IR(film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1689, 1493, 1317, 1153.

(3) 4-(4-クロロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリダジンの製造；

3-(4-クロロフェニル)-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-オキソブチルアルデヒド 4.5g (12.8ミリモル) のエタノール (100ml) 溶液にヒドラジン-水和物 0.8ml (16.5ミリモル) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 31% 過酸化水素水溶液 6ml を加え、60℃にて 18 時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 70g: クロロホルム/メタノール (50/1)] で分離精製し、淡黄色アモルファスとして標題化合物 2.60g (58.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.08(3H, s), 7.13(2H, d,  $J=8.55$  Hz), 7.35(2H, d,  $J=8.55$  Hz), 7.54(1H, d,  $J=5.35$  Hz), 7.66(2H, d,  $J=8.55$  Hz), 7.93(2H, d,  $J=8.55$  Hz), 9.29(1H, d,  $J=5.35$  Hz).

IR(film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1733, 1684, 1597, 1492, 1313, 1153.

#### 実施例 6 2

4-(4-クロロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリダジン-1-オキシドの製造；

4-(4-クロロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリダジン 2.6g(7.55ミリモル)の酢酸(30ml)溶液に31%過酸化水素水溶液 5.2mlを加え、50℃にて6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[シリカゲル 100g:ベンゼン/酢酸エチル(1/1)]で分離精製し、淡黄色アモルファスとして標題化合物 1.2g(44.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :

3.07(3H, s), 7.08(2H, d,  $J=8.55$  Hz), 7.34(2H, d,  $J=8.55$  Hz), 7.59(2H, d,  $J=8.55$  Hz), 7.68(1H, d,  $J=6.59$  Hz), 7.90(2H, d,  $J=8.55$  Hz), 8.26(1H, d,  $J=6.59$  Hz).

IR(film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1683, 1592, 1525, 1492, 1314, 1152.

#### 実施例 63

4-(4-クロロフェニル)-6-シアノ-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリダジンの製造:

4-(4-クロロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリダジン-1-オキシド 1.1g(3.05ミリモル)の無水テトラヒドロフラン(50ml)溶液に水 30ml、シアン化カリウム 1.008g(15.5ミリモル)および塩化ベンゾイル 6ml(51.7ミリモル)を順に加え、室温にて24時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[シリカゲル 30g:クロロホルム/メタノール(40/1)]で分離精製し、酢酸エチル-エーテルから結晶化し、淡黄色プリズム晶として標題化合物 310mg(27.5%)を得た。

融点: 211.4-212.5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :

3.09(3H, s), 7.14(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.41(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.69(2H, d,  $J=8.30$  Hz), 7.88(1H, s), 7.97(2H, d,  $J=8.30$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2248, 1597, 1494, 1386, 1313, 1151.

#### 実施例 6 4

3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニルピリダジンの製造:

6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニルピリダジン 1.53g (5.16ミリモル) の酢酸 (25ml) 溶液に10%パラジウム-炭素 1.1gを加え、水素気流下常温常圧にて5時間接触還元を行なった。触媒を濾去し、溶媒を留去して得られた残渣に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンから結晶化し、淡黄色針状晶として標題化合物 1.28g (94.7%) を得た。

融点: 116.1-119.6°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :

3.81(3H, s), 6.83(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.20-7.24(2H, m), 7.32-7.45(6H, m), 9.16(1H, d,  $J=5.12$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1607, 1514, 1428, 1352, 1300, 1248, 1181.

#### 実施例 6 5

3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニルピリダジン - 1 - オキシドの製造:

3 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - フェニルピリダジン 1.15g (4.39ミリモル) を実施例 6 2 と同様に処理を行い、得られた残渣をクロロホルム-エーテルから結晶化を行い、淡黄色プリズム晶として標題化合物 1.01g (82.8%) を得た。

融点: 117.1-118.0°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ :

3.80(3H, s), 6.78(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.11-7.21(2H, m), 7.32-7.36(5H, m), 7.57(1H, d,  $J=6.59$  Hz), 8.16(1H, d,  $J=6.59$  Hz).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1607, 1509, 1428, 1377, 1346, 1252, 1173, 1150.

#### 実施例 6 6

6-シアノ-3-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジンの製造：  
3-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジン-1-オキシド 1.11g  
(3.97ミリモル) を実施例 6 3 と同様に処理を行い、得られた残渣をエーテル-  
ヘキサンから結晶化を行い、淡黄色針状晶として標題化合物 593mg (51.7%)  
を得た。

融点：131.4-132.2℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ：

3.82(3H, s), 6.84(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.24(2H, dd,  $J=1.95, 8.05$  Hz),  
7.36-7.43(3H, m), 7.44(2H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.76(1H, s).

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ ：2245, 1575, 1489, 1381, 1259, 1184, 1180.

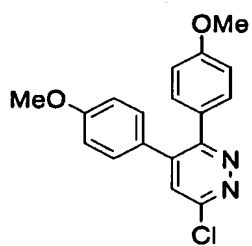
実験例 1 (インターロイキン-1 $\beta$  産生抑制作用)

本発明の一般式 (1) で示される化合物のインターロイキン-1 $\beta$  産生抑制作用を次に  
示す実験例で試験した。

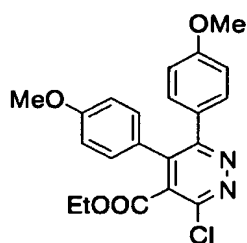
10%牛胎仔血清 (FBS) 加RPMI1640培地で4日間培養し、コンフルエントになった  
HL-60細胞を用いた。HL-60細胞を遠心分離し、上清を除き、細胞を3%FBS加  
RPMI1640培地に  $1 \times 10^6$  cells/ml になるように浮遊させ、リポポリサッカライドを最終  
濃度  $10 \mu\text{g/ml}$  になるように添加して24穴プレートに1 ml/穴ずつ播種した。これに、  
被検化合物を  $1 \mu\text{l}$ /穴添加して、3日間培養した。3日後に培養液中のインターロイキン  
-1 $\beta$  量をELISAにて測定した。IC<sub>50</sub> 値は被検化合物無添加の場合の産生量との比較で  
求めた。代表的化合物についての結果を表1に示した。

表 1

被験化合物 (実施例番 号)	IL-1 $\beta$ (IC <sub>50</sub> $\mu$ M)
3	0.10
5	0.12
7	0.18
8	0.35
9	0.46
1 1	0.19
1 2	0.04
1 4	0.20
1 5	0.45
1 7	0.63
1 8	0.15
1 9	0.16
2 3	0.96
2 5	0.32
2 6	0.31
2 7	0.01
3 2	0.94
3 3	0.26
5 1	0.09
6 6	0.68
比較化合物 1	32.10
比較化合物 2	4.16



比較化合物 1



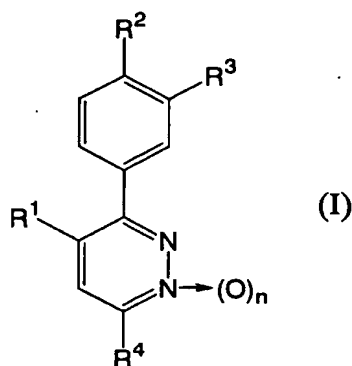
比較化合物 2

### 産業上の利用可能性

本発明のフェニルピリダジン誘導体（I）又はその塩は、優れたインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制作用を有し、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防・治療剤などの医薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>は置換基を有しても良いフェニル基又は置換基を有しても良いピリジル基を示し、R<sup>2</sup>は低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は一緒になってアルキレンジオキシ基を構成しても良い。R<sup>4</sup>は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有しても良い低級アルキル基、置換基を有しても良い低級アルケニル基、置換基を有しても良い低級アルキルチオ基、置換基を有しても良い低級アルキルスルフィニル基、置換基を有しても良い低級アルキルスルホニル基、置換基を有しても良い低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有しても良い芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環式基、置換基を有しても良いフェノキシ基、置換基を有しても良いフェニルチオ基、置換基を有しても良いフェニルスルフィニル基、置換基を有しても良いフェニルスルホニル基、置換基を有しても良いピリジリオキシ基、置換基を有しても良いモルホリノ基、置換基を有しても良いモルホリノカルボニル基、置換基を有しても良いピペリジノカルボニル基、置換基を有しても良い1-ピペラジニルカルボニル基又は置換基を有しても良いアミノ基を示し、nは0又は1を示す。

但し、 $R^4$ が水素原子又はハロゲン原子であって、 $R^1$ が4-メトキシフェニル基であり $R^2$ がメトキシ基であり $R^3$ が水素原子であるものを除く。又 $R^1$ が4-(メチルスルホニル)フェニル基及び4-(アミノスルホニル)フェニル基であるものを除く)

で表わされるフェニルピリダジン誘導体又はその塩。

2. 一般式(I)中、 $R^1$ が置換基を有しても良いフェニル基又はピリジル基を示し、 $R^2$ が低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又は低級アルキルスルホニル基を示し、 $R^3$ が水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 $R^2$ 及び $R^3$ が一緒になってアルキレンジオキシ基を構成しても良く、 $R^4$ が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有しても良い低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換基を有しても良い芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環式基、置換基を有しても良いフェノキシ基、置換基を有しても良いフェニルチオ基、ピリジリオキシ基、モルホリノ基、モルホリノカルボニル基、置換基を有しても良いピペラジノカルボニル基又は置換基を有しても良いアミノ基を示し、 $n$ が0又は1を示す(但し、 $R^4$ が水素原子又はハロゲン原子であって、 $R^1$ が4-メトキシフェニル基であり $R^2$ がメトキシ基であり、 $R^3$ が水素原子であるものを除く。又 $R^1$ が4-(メチルスルホニル)フェニル基及び4-(アミノスルホニル)フェニル基であるものを除く)ものである請求項1記載のフェニルピリダジン誘導体又はその塩。

3.  $R^1$ がピリジル基、又はハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはフェニルチオ基が置換しても良いフェニル基である請求項1又は2記載のフェニルピリダジン誘導体又はその塩。

4.  $R^4$ が水素原子；ハロゲン原子；シアノ基；カルボキシ基；ヒドロキシ基、カルボキシ基、若しくは置換基を有しても良いアミノカルボニル基を置換基として有しても良い低級アルキル基；低級アルケニル基；低級アルキルチオ基；低級ア



ルキルスルホニル基；低級アルキルスルホニルオキシ基；フェニル基；ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、若しくは低級アルコキシ基を置換基として有しても良いフェノキシ基；ハロゲン原子を置換基として有しても良いフェニルチオ基；ピリジルオキシ基；モルホリノ基；モルホリノカルボニル基；低級アルキル基を置換基として有しても良いピペラジノカルボニル基；又は低級アルキル基、置換基を有しても良いフェニル基、若しくはベンジル基を置換基として有しても良いアミノ基である請求項1～3のいずれか1項記載のフェニルピリダジン誘導体又はその塩。

5. 3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(フェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(3, 4, 5-トリクロロフェニルチオ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(4-メトキシフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(2-シアノフェノキシ)ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-(3-シアノフェノキシ)ピリダジン、6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メトキシフェニル)-4-(4-ピリジル)ピリダジン、6-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジン、6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジン、

3-(4-メトキシフェニル)-6-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノキシ)-4-フェニルピリダジン、3-(4-メチルチオフェニル)-6-フェニルチオ-4-(4-フェニルチオフェニル)ピリダジン、4-(4-クロロフェニル)-6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリダジン、3, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-6-シアノピリダジン又は6-シアノ-3-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルピリダジンである請求項1~4のいずれか1項記載のフェニルピリダジン誘導体又はその塩。

6. 請求項1~5のいずれか1項記載のフェニルピリダジン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

7. インターロイキン-1 $\beta$ 産生亢進に起因する疾患の予防・治療剤である請求項6記載の医薬。

8. 免疫疾患、炎症性疾患、虚血性疾患、骨粗鬆症又は敗血症の予防・治療剤である請求項6記載の医薬。

9. リウマチ、関節炎又は炎症性大腸炎の予防・治療剤である請求項6記載の医薬。

10. 請求項1~5のいずれか1項記載のフェニルピリダジン誘導体又はその塩を有効成分とするインターロイキン-1 $\beta$ 産生抑制剤。

11. 請求項1~5のいずれか1項記載のフェニルピリダジン誘導体又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

12. 請求項1~5のいずれか1項記載のフェニルピリダジン誘導体又はその塩の、医薬製造のための使用。

13. 請求項1~5のいずれか1項記載のフェニルピリダジン誘導体又はその塩を投与することを特徴とするインターロイキン-1 $\beta$ 産生亢進に起因する疾患の処置方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05904

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D237/08, C07D237/10, A61K31/50, A61P29/00, A61P19/10, A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D237/08, C07D237/10, A61K31/50, A61P29/00, A61P19/10, A61P9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NANNINI et al., "Synthesis and pharmacological activity of some 5,6-diphenyl-pyridazines", Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther., (1979), 14(1), pages 53 to 60, chemical compound 19	1-4, 6-9, 11-12
A	WO 99/25697 A (Kowa Company, Ltd.), 27 May, 1999 (27.05.99), & EP 1043317 A	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
31 July, 2001 (31.07.01)Date of mailing of the international search report  
14 August, 2001 (14.08.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05904

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claim 13 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
- 2.- ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' C07D237/08, C07D237/10, A61K31/50, A61P29/00, A61P19/10, A61P9/10

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' C07D237/08, C07D237/10, A61K31/50, A61P29/00, A61P19/10, A61P9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	NANNINI et al, Synthesis and pharmacological activity of some 5,6-diphenyl-pyridazines, Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. (1979), 14(1), 53-60, 化合物 19	1-4, 6-9, 11-12
A	WO 99/25697 A (興和株式会社) 27. 5月. 1999 (27. 05. 99) & EP 1043317 A	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 07. 01

国際調査報告の発送日

14.08.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 3 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

請求の範囲 1 3 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。